Die Wirkung von Naloxon und Levallorphan nach Fentanyl auf Blutgase, EEG und psychodiagnostische Tests

Wolfgang Georg Zimmermann

1980

Aus der Anaesthesieabteilung (Vorstand: Prof. Dr. A. Doenicke)
der chirurgischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. F. Holle

Die Wirkung von Naloxon und Levallorphan nach Fentanyl auf Blutgase, EEG und psychodiagnostische Tests

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolfgang Georg Zimmermann
aus Starnberg
1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. A. Doenicke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. F. Holle
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.07.80

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. GABE VERSCHIEDENER NALOXON-DOSEN NACH FENTANYL	4
A METHODE	4
1. Pharmakologie	4
a) Fentanyl	4
b) Naloxon	5
2. Versuchspersonen	5
3. Versuchsanordnung	6
4. Versuchsdurchführung	6
5. Versuchsplan	8
6. Definition der Meßgrößen	8
a) pH	8
b) Kohlendioxydpartialdruck	9
c) Sauerstofftransportfunktion	9
d) Standartbikarbonat	10
e) Aktuelles Bikarbonat	11
f) Basenüberschß	11
g) Herzfrequenz	11
h) Atemfrequenz	11
i) Blutdruck	11
k) Elektroenzephalogramm	11
l) Okulogramm	13
m) Befindlichkeit	14
n) Konzentration	14
7. Meßgeräte	15
8. Statistik	15
B ERGEBNISSE	16
1. pCO_2	16
2. pO_2	16
3. O_2-Sättigung	16

Seite

4. Atemfrequenz 16
5. pH 21
6. Bikarbonat 21
7. Basenüberschuß 21
8. Blutdruck 21
9. Herzfrequenz 21
10. EEG und Okulogramm 21
11. Befindlichkeit 31
12. Konzentrationsleistung 31

C DISKUSSION 32

D ZUSAMMENFASSUNG 33

III. VERGLEICH DER WIRKUNG VON NALOXON, LEVALLORPHAN UND PLACEBO NACH FENTANYL 35

A METHODE 35

1. Pharmakologie 35
   a) Fentanyl 35
   b) Naloxon 35
   c) Levallorphan 35
   d) Placebo 36
2. Versuchspersonen 36
3. Versuchsanordnung 36
4. Versuchsdurchführung 37
5. Versuchsplan 37
6. Meßgrößen 38
7. Meßgeräte 38
8. Statistik 38

B ERGEBNISSE 41

1. Versuchspersonen 41
2. Blutgase 42
   a) pCO_2 43
   b) pO_2 45
   c) O_2-Sättigung 47

Seite

d) pH 49
e) Bikarbonat 51
f) Basenüberschuß 51
3. Herzfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck 53
a) Herzfrequenz 53
b) Atemfrequenz 55
c) Systolischer Blutdruck 56
d) Diastolischer Blutdruck 56
4. EEG und Okulogramm 60
5. Typische EEG's und Okulogramme 63
6. Psychologie 69
a) Konzentrationsleistung 69
b) Befindlichkeit 69

C DISKUSSION 70

1. pCO_2 70
2. pO_2 70
3. O_2-Sättigung 71
4. pH 71
5. Bikarbonat 72
6. Basenüberschuß 72
7. Blutdruck 73
8. Herzfrequenz 73
9. Atemfrequenz 73
10. EEG und Okulogramm 74
11. Befindlichkeit 75
12. Konzentrationsleistung 75
13. Brechreiz und Erbrechen 76

D ZUSAMMENFASSUNG 78

IV. DIE WIRKUNG VON 4 mg NALOXON 82

A METHODE 82

1. Pharmakologie 82

Seite

2. Versuchsperson 82
3. Versuchsanordnung 82
4. Versuchsdurchführung 82
5. Versuchsplan 82
6. Definition der Meßgrößen 82
7. Meßgeräte 83
8. Statistik 83

B ERGEBNISSE 85

1. Blutgase 85
2. Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz 85
3. EEG und Okulogramm 88
4. Psychologie 88

C DISKUSSION 89

D ZUSAMMENFASSUNG 90

V. TABELLEN 91

VI. ANLAGEN 143

VII. LITERATUR 147

I. EINLEITUNG

Die Techniken und Methoden der Anästhesie haben sich in den letzten Jahren sehr geändert. Die Vollnarkose bleibt jedoch das am meisten angewandte Verfahren. Hier werden immer öfter hohe Dosen starker Analgetika benützt (Analgesie-Anästhesie) (2, 5, 29). Zweifellos hat in der analgetischen Anästhesie die Einführung neuer Morphinomimetika mit hoher und kurz anhaltender Wirkung nicht nur eine technische Änderung verursacht, sondern auch eine neue Einstellung zur Führung der Anästhesie hervorgebracht (43).

Bei der Verabreichung hoher Mengen von Morphinomimetika, z.B. Fentanyl, ergibt sich eine gute Herz- und Kreislaufstabilität, was für Risikopatienten besonders günstig ist (5). Der Nachteil, der bei diesen Anästhesiemethoden in Kauf genommen werden muß ist die Atemdepression. Sie ist während der Operation keineswegs störend, da die Patienten ohnehin beatmet werden. Am Operationsende aber taucht das Problem der Steuerbarkeit der Narkose auf, da eine mehr oder weniger lang anhaltende Apnoe bestehen kann. Diese Apnoe kann mit einer kontrollierten Beatmung im Aufwachraum oder mit einem Antagonisten des gebrauchten Analgetikums behandelt werden, ohne daß dabei die analgetische Komponente beeinträchtigt wird.

Der Gebrauch eines Mittels zur Antagonisierung einer morphiumbedingten Atemdepression wurde schon früh von ECKENHOFF angedeutet (27). 1915 beschrieb POHL als erster die antagonistischen Eigenschaften von N-allyl-Codein auf die durch Codein hervorgerufene Atemdepression (18). Diese Beobachtung geriet über 1/4 Jahrhundert ins Vergessen. Nalorphin, das erste klinisch verwendete Antidot, wird erst seit 1942 synthetisiert.

Der ideale Antagonist soll einigen bestimmten Kriterien entsprechen (22):

- er soll keine analgetischen Eigenschaften besitzen
- auch keine sedierenden
- auch keine psychomimetischen
- er soll eine große therapeutische Breite besitzen
- und eine lange Wirkungsdauer.

Ein Antagonist wie Naloxon besitzt die ersten vier Voraussetzungen (28). Naloxon antagonisiert bei anästhesierten oder wachen Patienten die pharmakologischen Auswirkungen der Morphinomimetika (18, 20, 25) und übt auf die durch sie verursachte Atemdepression eine rasche, deutliche und wiederholbare Wirkung aus (27).

Nalorphin und Levallorphan wurden als die beiden einzigen in der Klinik brauchbaren Antidote angewandt (19). Sie besitzen aber dosisabhängige unerwünschte psychische (25, 27) und ventilatorische (27) Wirkungen.

Bei den Antimorphinika, die die morphiumbedingten respiratorischen Effekte antagonisieren, kann man zwei Gruppen unterscheiden:

a) jene Substanzen, die auch agonistische Eigenschaften besitzen z.B. Nalorphin oder Levallorphan und
b) Antagonisten ohne jegliche agonistische Effekte, auch als reine Antagonisten bezeichnet, z.B. Naloxon.

Die Pharmakologie dieser Substanzen ist komplex und ihr Wirkungsmechanismus bedarf noch weiterer Untersuchungen.

Die in der Klinik gebrauchten Antagonisten der Morphinomimetika sind alle N-allyl-Derivate der Analgetika selbst (21). Sie unterscheiden sich von der Stammsubstanz nur durch die Substitution einer Allylgruppe ($-CH_2-CH=CH_2$) an Stelle eines Methylradikals ($-CH_3$) an dem Stickstoff der Morphiummoleküle (22). Ihre Antagonisierungskraft steht der analgetischen Kraft der Stammsubstanz proportional gegenüber. Es wird allgemein angenommen, daß der Antagonismus durch eine vom Antagonisten bedingte kompetitive Verdrängung des Analgetikums vom Rezeptor erfolgt. Klinisch scheinen die N-allyl-Derivate vor allen anderen pharmakologischen Effekten der Morphino-

mimetika die Atemdepression zu antagonisieren.
Zur Durchführung einer Vergleichsstudie zwischen zwei Antagonisten, und zwar zwischen Levallorphan (ein Antagonist mit agonistischen Eigenschaften) und Naloxon (ein Antagonist ohne agonistische Eigenschaften), können zwei Untersuchungsmethoden verwendet werden. Die erste besteht in der Analyse der Auswirkungen steigender CO_2-Konzentrationen. Diese Methode ist von vielen Autoren angewandt worden. In der vorliegenden Studie wurde die zweite Untersuchungsmöglichkeit vorgezogen. Durch vorherige Fentanylgabe wurde eine klinikähnliche Situation erzeugt. Fentanyl wurde wegen seiner vorteilhaften Eigenschaften ausgewählt. Die beiden oben genannten Methoden sind in der Lage die Wirkung einer Substanz auf die durch ein Analgetikum erzeugte respiratorische Depression zu analysieren (22). Zur Messung der Wirkung eines Analgetikums und seines Antidots auf den Organismus bieten sich Blutgasanalysen (13) und EEG mit Okulogramm (10, 11, 12) sowie psychologische Tests an.

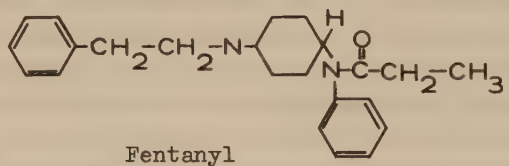
II. GABE VERSCHIEDENER NALOXON-DOSEN NACH FENTANYL
(Eine offene Studie)

A METHODE

1. Pharmakologie

a) Fentanyl

Fentanyl (Fentanyl^{R}) ist ein Fentanyl-dihydrogencitrat mit einem Molekulargewicht von 373,52.



Fentanyl

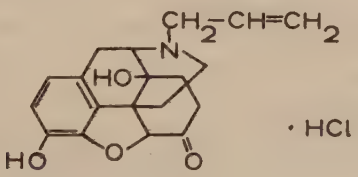
Fentanyl ist ein zentrales morphinomimetisches Analgetikum. Es ruft wie alle Morphinomimetika eine Atemdepression hervor. Sie wird vor allem durch eine Verminderung der Empfindlichkeit der bulbären Zentren auf CO_2-Stimulation verursacht. Es wird dabei eine unspezifische Veränderung des Stoffwechselmetabolismus der Nervenzelle nicht ausgeschlossen. Weiter zeigt sich ein Einfluß auf die Afferenzen zu diesen Zentren. Es kann die Abschwächung von Reflexen (Hering-Breuer-Reflex und Husten-Reflex) beobachtet werden. Zusätzlich tritt ein Abfall der Compliance und ein diffuser Anstieg des Muskeltonus der quergestreiften Muskulatur auf. Bei der glatten Muskulatur ist eine Acetylcholin- und Histaminfreisetzung zu erkennen.
Auf Herz und Kreislauf wirkt sich Fentanyl nicht aus, es zeigt cardiocirculatorische Stabilität. Eine Überdosierung verursacht lediglich einen vorübergehenden Abfall des peripheren Widerstandes.
Fentanyl ist die stärkste zentralanalgetische Substanz, die zur Zeit in der Anästhesie verwendet wird, sie erfüllt

alle Voraussetzungen für die Verwendung im Operationssaal (16), denn Fentanyl ist das Mittel, das
- am schnellsten,
- am stärksten und
- am kürzesten wirkt und das
- die größte therapeutische Sicherheitsbreite besitzt (9).

Fentanyl ist in flüssiger Form im Handel. 1 ml Flüssigkeit enthält 0,0785 mg Fentanyl-dihydrogencitrat = 0,05 mg Fentanyl.

b) Naloxon

Naloxon ist ein N-allyl-nor-oxymorphon mit einem Molekulargewicht von 346,84.



Naloxon

Naloxon (Narcan^{R}) ist ein Antimorphinikum ohne morphinomimetische Eigenschaften. Es erzeugt daher keine Atemdepression und keine Pupillenveränderung. Es treten keine psychomimetischen Effekte auf. Naloxon zeigt keine klinisch spürbare Aktivität, wenn es ohne Narkotika appliziert wird.
Eine Ampulle Narcan^{R} enthält 1 ml Flüssigkeit, in ihr sind 0,4 mg des Wirkstoffes Naloxon gelöst.

2. Versuchspersonen

Es stellten sich fünf männliche Probanden im Alter von 22 bis 28 Jahren (Mittel 24,6 Jahre), einem Gewicht von 60 bis 79 kg (Mittel 73,6 kg) und einer Körpergröße von 169 bis 188 cm (Mittel 180,6 cm) freiwillig zur Verfügung. Einzeldaten siehe Tabelle 10. Jede Person unterzog sich

nur einmal dem Versuch. Versuchsleiter und Probanden waren die Testsubstanzen und ihre Dosierung bekannt. Die Reihenfolge der Versuchspersonen bestimmte die Naloxon-Dosis. Mit der Anamnese wurden Versuchspersonen ausgeschlossen, bei denen Drogenmißbrauch bestand. Die Verwendung von Naloxon würde in diesem Fall typische Abstinenzerscheinungen hervorrufen. Alle Probanden mußten anamnestisch und subjektiv gesund und mindestens 6 Stunden nüchtern sein. Es handelte sich bei den Versuchspersonen vorwiegend um Studenten, die gegen Honorierung und nach Aufklärung über den Charakter des Experiments teilnahmen.

3. Versuchsanordnung

Folgende Parameter wurden gemessen:

a) Herz- und Atemfrequenz
b) EEG und Okulogramm
c) Blutdruck nach Riva-Rocci
d) Blutgase (pH, pCO_2, pO_2, HCO_3^-, BE, O_2-Sättigung)
e) momentane Stimmungslage vor und nach dem medizinischen Versuch und
f) Konzentrationsfähigkeit vor und nach dem medizinischen Versuch.

Die äußeren Versuchsbedingungen wurden konstant gehalten Es wurde stets der gleiche Raum mit künstlicher Beleuchtung benützt. Die Meßgeräte wurden immer von derselben Person bedient. Der Proband lag mit geschlossenen Augen bequem auf einer Liege. Die psychologischen Tests wurden 15 Minuten vor und nach dem medizinischen Experiment an einem Schreibtisch bearbeitet.

4. Versuchsdurchführung

a) Den Probanden wurden die EEG-Elektroden angelegt um folgende Ableitungen zu erreichen: frontal/präcentral, präcentral/central, central/parietal und parietal/occipital jeweils rechts und links. Zur Registrierung der Augenbewegungen wurden in die Augenwinkel Elektroden

geklebt.

b) Die EKG-Elektroden wurden an beiden Unterarmen befestigt. Als Nullelektrode diente die frontale EEG-Elektrode.

c) Mit einer an einen Nasenflügel geklemmten Elektrode konnte die Atemfrequenz aufgezeichnet werden.

d) Am linken Oberarm war die Blutdruckmanschette befestigt.

e) Am linken Unterarm wurde eine Kochsalzinfusion angelegt. In den Gummiteil des Infusionsschlauches konnten die Testsubstanzen bequem und für den Probanden unbemerkbar injiziert werden.

f) Mit 1% Xylokain-Lösung wurde eine Hautquaddel angelegt und anschließend ein Abbocath-Katheter aus Teflon in die arteria radialis rechts oder links eingeschoben. An dem Katheter wurde ein Drei-Wege-Hahn befestigt und sofort mit Heparin-Lösung durchgespült. Diese Anordnung erlaubte die problemlose mehrfache Entnahme arteriellen Blutes ohne Gerinnungsrisiko. Da es sich um einen 20 G oder 22 G Abbocath-Katheter handelte, war die arterielle Thrombosegefahr unerheblich. Nach dem Einlegen des Katheters wurde der distale Puls überprüft, um die weitere korrekte Blutversorgung der Handgewebe beurteilen zu können.

EEG, EKG und Atmung wurden permanent aufgezeichnet, Blutgase, RR und psychologische Tests nur zu bestimmten Zeitpunkten.
Zur Blutentnahme wurden 2 ml-Einmalspritzen benützt. Sie enthielten soviel Heparin, daß der Ansaugstutzen blasenlos gefüllt war. Es wurden jeweils 1- 1,5 ml arterielles Blut entnommen. Vor der Blutentnahme wurden 1-2 Tropfen aus dem Hahn abgelassen um aktuelles Blut aus der Arterie zu erhalten, dieses wurde dann blasenfrei aspiriert. Die Spritzen wurden durch Umbiegen einer aufgesetzten Einmal-

kanüle luftdicht verschlossen und bis zur Analyse der Blutgase in einem Kühlschrank aufbewahrt.
Zur Erfassung der psychischen Faktoren wurden die Probanden vor und nach dem medizinischen Versuch mit der Bf-S' (Befindlichkeits-Skala) nach v.ZERSSEN (44) und dem d2-Aufmerksamkeitsbelastungstest nach BRICKENKAMP (7) getestet.

5. Versuchsplan

a) Testung mit Bf-S' und d2

b) Anlegen von Elektroden, Blutdruckmanschette und Kanülen

c) 6 Minuten Ruhe-EEG und -EKG, dabei Entnahme von arteriellem Blut und RR zur Leerwertbestimmung, weiterhin permanente Aufzeichnung.

d) Zum Zeitpunkt t=0 0,15 mg Fentanyl i.v.

e) 0,1 mg Naloxon wurden wie folgt verabreicht:

Proband (Nr.) in der	2.	7.	12.	17.	21. Minute
1	+	-	-	-	-
2	+	+	-	-	-
3	+	+	+	-	-
4	+	+	+	+	-
5	+	+	+	+	+

Einspritzdauer 15 - 20 Sekunden

f) Blutentnahme zur Blutgasanalyse und RR jeweils in der 1., 2., 3., 4., 8., 11., 13., 16., 18., 21., 23., 26., 28. und 31. Minute. Alle diese Zeiten beziehen sich auf t=0 wo Fentanyl gegeben wurde.

g) 15 Minuten nach den Versuchsende Bf-S' und d2.

6. Definition der Meßgrößen

a) pH

Der pH-Wert ist der negative dekadische Logarithmus der

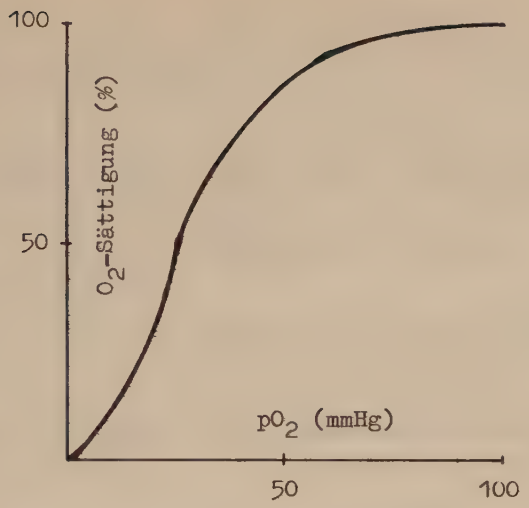


Abb. 1: Sauerstoffbindungskurve

1 g Hämoglobin bindet 1,34 ccm O_2. Bei einem Hb-Gehalt des Blutes von 16% würde das einen Sauerstoffgehalt von ca. 21% bedeuten. Dies ist das maximale O_2-Bindungsvermögen = Sauerstoffkapazität. Sauerstoffsättigung bedeutet den prozentualen Anteil des Hb-O_2 im Verhältnis zum Gesamt-Hb oder der Quotient aus der Konzentration des chemisch gebundenen O_2 und der O_2-Kapazität. Da die Verbindung des Sauerstoffs mit dem Hämoglobin dissoziabel ist, hängt sie im wesentlichen vom Sauerstoffpartialdruck ab.
Das Hämoglobin wurde für alle Probanden unter der Annahme, daß sie gesund sind, mit 15 g/100 ml angesetzt und die Körpertemperatur mit 37° Celsius.
Normbereich: O_2-Sättigung 94 ± 2%, pO_2 91 ± 17 mmHg

d) Standartbikarbonat

Das Standartbikarbonat ist diejenige Menge CO_2, die bei 37° Celsius und voller Sauerstoffsättigung des Blutes bei einem pCO_2 von 40 mmHg von 100 ml Plasma gebunden werden kann.

Wasserstoffionenkonzentration.
Es gilt bei Anwendung des Massenwirkungsgesetzes auf den Bikarbonatpuffer:

$$K' = \frac{[H^+]\ [HCO_3^-]}{[CO_2]}$$ durch Logarithmieren erhält man

$$\log K' = \log [H^+] + \log \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]} \Longrightarrow$$

$$-\log [H^+] = -\log K' - \log \frac{[CO_2]}{[HCO_3^-]}$$

Dies ist die Henderson-Hasselbalch-Gleichung, die umgeformt zu folgendem Ausdruck führt:

$$pH = pK' + \log \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]}$$

Der pK' hat für das Blut bei 37° Celsius etwa einen Wert von 6,1. Bei 40 Torr CO_2-Druck sind ca. 2,7 ml CO_2 im Plasma und ca. 50 ml HCO_3^- aus der Bikarbonatbindung vorhanden. Der Quotient ergibt ca. 20 und log 20 = 1,3. Der pH-Wert für Blut beträgt also 7,4.
Normbereich: 7,42 ± 0,04 (32).

b) Kohlendioxydpartialdruck (pCO_2)

Am pCO_2 zeigen sich respiratorische Veränderungen, eine Hyperventilation, also vermehrtes Abatmen von CO_2, führt zu einer Erhöhung des pCO_2.
Normbereich: 39 ± 7 (mmHg)

c) Sauerstofftransportfunktion

Der Sauerstofftransportfunktion liegt die Sauerstoffbindungskurve zugrunde. Sie ist eine Funktion des Sauerstoffpartialdruckes pO_2 und der O_2-Sättigung in Prozent.

Normbereich: 24 ± 4 mmol/l

e) Aktuelles Bikarbonat

Das aktuelle Bikarbonat ist die HCO_3^--Konzentration bei dem momentan herrschenden pCO_2, wobei das Hb vollständig mit Sauerstoff abgesättigt ist.
Normbereich: 25 ± 4 mmol/l

f) Basenüberschuß

Der Wert gibt an wieviel Base im Blut mit Säure titriert werden muß, um dem Blut bei normalem pCO_2 (40 mmHg) und 37° C einen pH von 7,4 zu geben. Bei Säureüberschuß ist der Wert negativ.
Normbereich: 0 ± 2

g) Herzfrequenz

Zahl der Herzschläge in der Minute.
Normbereich: 70 ± 5

h) Atemfrequenz

Zahl der Atemzüge pro Minute.
Normbereich: 16

i) Blutdruck

Der Blutdruck ist der Druck, den das strömende Blut auf die Gefäßwand ausübt. Er wird erzeugt durch die Druckarbeit des Herzens, steigt also in der Systole an und sinkt in der Diastole wieder ab. Es ergeben sich damit systolischer und diastolischer RR.

k) Elektroenzephalogramm (EEG)

Bei jeder Erregung eines Neurons entsteht eine Potentialdifferenz, damit können Aktivitätsänderungen des ZNS nicht nur an den motorischen und vegetativen Funktionen, sondern auch mit elektrophysiologischen Methoden untersucht werden (32).

Stadienbezeichnung		EEG-Muster	
	Verhalten	Führendes Kennzeichen	Reaktion
A_0	Wachheit	Normvariante	Lidschlußeffekt
A_1	Ermüdung	α-Diffusion	Lidschlußeffekt
A_2		α klein, spärlich langsam	Lidschlußeffekt verringert oder paradox
B	Nullstadium	flache ϑ	keine
B_0	Einschlafen	σ klein, ϑ mittelhoch	kleine Vertex-W.
B_1		σ mittelhoch, ϑ mittelhoch	hohe Vertex-W.
B_2			
C	Leichter Schlaf	hohe ϑ + σ, 30% der Zeit hohe ϑ, 50% der Zeit langs. ϑ, fast kont.	K-Komplexe
C_0			
C_1			
C_2			
D	Mittlerer Schlaf	δ bis 30% d. Zeit	breite K-Kompl.
D_0		δ bis 50% d. Zeit	
D_1		δ bis 80% d. Zeit	δ-Aktivation
D_2			
E	Tiefer Schlaf	langs. δ, hoch kontinuierlich	keine
PAB	Periode der Augenbewegungen	flach, rasch, A_1-B_2	z.T. keine (B_0)
		mit Augenbew.	z.T. Vertex-W.

Abb. 2: Klassifikation der Schlafstadien nach KUGLER (1966)

Die Gehirntätigkeit wird durch die Schädelkapsel und die Kopfhaut fortgeleitet. Sie kann mittels auf die Kopfhaut aufgelegter Elektroden über Verstärker auf einem Schreiber registriert werden (17).
Das normale EEG des gesunden Erwachsenen wird von alpha-Wellen beherrscht. Sie treten typischerweise in Gruppen auf und sind über der Occipitalregion am deutlichsten (39). Ihre Amplitude verringert sich bei jeder Konzentrationsleistung. Beta-Wellen treten bei Willkürbewegungen auf. Im Schlaf besteht mehr eine Tendenz zur Produktion niederfrequenter Potentiale mit höherer Amplitude (delta-Wellen). Mit dem EEg lassen sich verschiedene Wachheitsstadien der untersuchten Personen feststellen.
Die EEG-Kurven werden in 40 Sekunden Intervallen nach einer von KUGLER (34) modifizierten Klassifikation der Wachheitsgrade nach LOOMIS ausgewertet. Stadienbezeichnungen siehe Abb. 2. Dem Auswerter war dabei nur der Zeitpunkt der Injektionen, nicht aber die verabfolgte Substanz bekannt.

1) Okulogramm

Mit dem Okulogramm werden die Augenbewegungen (bzw. die Sigmaaktivität) registriert. Es werden dabei rasche und langsame Augenbewegungen unterschieden.
a)Langsame-Augen-Bewegungen (LAB, in der englischen Literatur SEM) sind sinusförmige, koordiniert horizontal verlaufende Pendelbewegungen der Bulbi mit einer Zyklusdauer von 3 bis 7 Sekunden. Die LAB sind gewöhnlich mit Schläfrigkeitstadium B verbunden und verschwinden meist in tiefen Schlafstadien.
b) Rasche-Augen-Bewegungen (RAB, in der englischen Literatur REM) treten im Wachzustand häufig auf. Sie umfassen sowohl Bulbus- als auch Lidbewegungen und sind ein Maß der motorischen Aktivität.
RAB und LAB werden getrennt bestimmt, sie werden in 40 sec Epochen abgeschätzt und in Indexzahlen ausgedrückt. Der

Index 10 entspricht 100%, d.h. während des gesamten beobachteten Zeitintervalles waren die entsprechenden Augenbewegungen vorhanden. Der Index 5 bedeutet, daß nur in der Hälfte des Beobachtungszeitraumes (jeweils 40 sec) diese Augenbewegungen auftraten. 0 zeigt völliges Fehlen der betreffenden Augenbewegungen an.

m) Befindlichkeit

Die Befindlichkeit, oder besser gesagt die momentane Stimmung des Probanden wird mit der Befindlichkeits-Skala nach v.ZERSSEN (44) gemessen. Es sind 28 Paare von gegensätzlichen Eigenschaften angegeben, bei denen der Proband die für ihn im Moment am ehesten zutreffenden ankreuzt. Jedes Kreuz wird dort mit zwei Punkten gewichtet, wenn es eine depressive Eigenschaft bezeichnet. Jedes Kreuz in der Spalte "weder noch" wird mit einem Punkt gezählt (Fragebogen siehe Anlage 1).
Ein hoher Testscore zeigt an, daß sich der Proband im Moment nicht wohlfühlt, er neigt zu einer eher depressiven Stimmung. Ein niedriger Wert dagegen zeigt momentanes Wohlbefinden an. Der Test reagiert nach Angaben des Autors sehr empfindlich auf geringe Stimmungsschwankungen auch innerhalb kurzer Zeitintervalle. Die Bf-S wurde deshalb bereits öfters in der Medikamentenforschung eingesetzt (44). In der vorliegenden Untersuchung wurde die Parallelform der Bf-S, die Bf-S' verwendet.

n) Konzentration

Unter Konzentration versteht man nach HARING und LEICKERT (24) die aktive Hinwendung der Aufmerksamkeit auf bestimmte Gedanken, Vorstellungen und Handlungen bei gleichzeitiger Unempfindlichkeit gegenüber ablenkenden Reizen. Der d2 von BRICKENKAMP (7) ist intelligenzunabhängig, er verlangt rasche und sichere Unterscheidung ähnlicher Einzelheiten. Aus einer Reihe von 47 d und p, die jeweils mit verschiedener Anzahl von Strichen oben und unten (zu-

sammen 1 bis maximal 4) versehen sind, sollen nur die d mit zwei Strichen (entweder zwei oben oder zwei unten oder einer oben und einer unten, zusammen also auch zwei) angestrichen werden. Es sind keine p und keine d mit einem, drei oder vier Strichen zu markieren (Testbogen siehe Anlage 2).
Der Test besteht aus 14 Zeilen mit je 47 Items, zu deren Bearbeitung der Proband nach Testanweisung 20 sec Zeit hat, danach beginnt er auf ein Zeichen sofort mit der nächsten Zeile. Es zeigte sich in der vorliegenden Arbeit sofort, daß die Bearbeitungszeit für Studenten zu lange war, deshalb wurden dann auch nur 15 Sekunden je Zeile gegeben. Ein Vergleich mit Normwerten war damit nicht mehr möglich. Es interessierte aber auch nur die Differenz zwischen dem Test vor und nach dem medizinischen Experiment. Zu diesem Vergleichszweck läßt sich der Test auf eine Zahl reduzieren: GZ - F. GZ bedeutet dabei die Gesamtzahl der vom Probanden bearbeiteten Zeichen und F die Zahl der falsch bearbeiteten plus die der ausgelassenen Zeichen.
Der d2 mißt die Leistung, die bei voller Konzentration erbracht wird. Nach Angaben des Autors wurde er auch schon in der Pharmakologie eingesetzt (7).

7. Meßgeräte

a) EEG, EKG und Atmung wurden mit dem EEG-Neuroscript Ee-97/12 der Firma Hellige aufgezeichnet (Papierlaufgeschwindigkeit 15 mm/sec).
b) Die Blutgase wurden automatisch mit dem Gerät 175 automatic pH/blood gas system der Firma Corning bestimmt.
c) Die psychologischen Tests wurden mit Schablonen ausgewertet.

8. Statistik

Da es sich hier um Einzelfallstudien handelt, ist eine statistische Verarbeitung der Daten nicht möglich.

B ERGEBNISSE

1. pCO_2 Abbildung 3

Der pCO_2 sinkt durch die Hyperventilation der Pbn_{1-3} zunächst ab, steigt dann unter dem Fentanyleinfluß auch bei ihnen an. Etwa 5 Minuten nach der ersten Naloxon-Dosis zeigt sich ein Abfall des pCO_2. Weitere Dosen haben keinen Einfluß mehr. Einzelwerte siehe Tabelle 1.

2. pO_2 Abbildung 4

Unter dem Einfluß der Hyperventilation steigt der pO_2 bei den Pbn_{1-3} zuerst an, sinkt dann aber auch bei ihnen fentanylbedingt ab. Die erste Naloxon-Dosis läßt ihn rasch wieder ansteigen, die weiteren Dosen zeigen keinen Effekt. Einzelwerte siehe Tabelle 2.

3. O_2-Sättigung Abbildung 5

Die O_2-Sättigung sinkt bei allen Pbn ab, bei den Pbn_{1-3} wegen der anfänglichen Hyperventilation jedoch erst etwas später. Die erste und die zweite Naloxon-Dosis lösen einen Anstieg aus, wobei der nach der zweiten Dosis geringer ist. Zu diesem Zeitpunkt zeigt sich aber auch bei Pb_1 ein Anstieg. Es ist daher nicht eindeutig, ob er bei den anderen Pbn durch das Naloxon oder durch den physiologischen Fentanylabbau bewirkt wird. Einzelwerte siehe Tabelle 3.

4. Atemfrequenz Abbildung 6

Die Pbn_{1-3} hyperventilierten bis kurz vor dem Zeitpunkt t=0. Bei allen zeigt sich ein starker Abfall der Atemfrequenz, hervorgerufen durch Fentanyl, der nach Gabe von Naloxon (für alle Pbn in der zweiten Minute) abgebaut wird. Die zweite Naloxon-Dosis löst einen weiteren kleinen Anstieg der Atemfrequenz aus. Ein Anstieg zeigt sich auch bei Pb_1, obwohl dieser nur einmal Naloxon erhielt. Bei ihm steigt die Frequenz auch später weiter leicht an. Effekte der 3., 4. und 5. Dosis können nicht

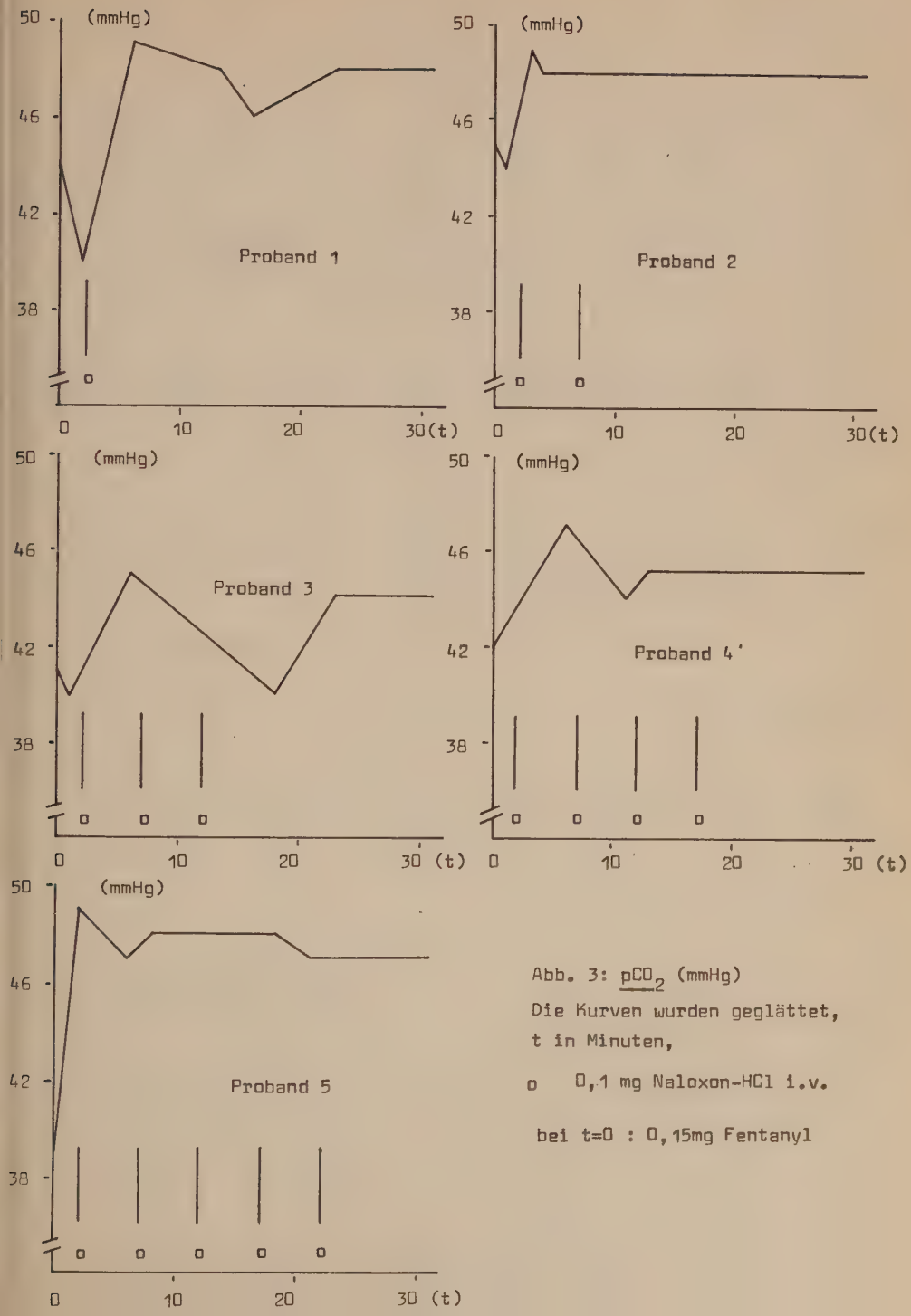
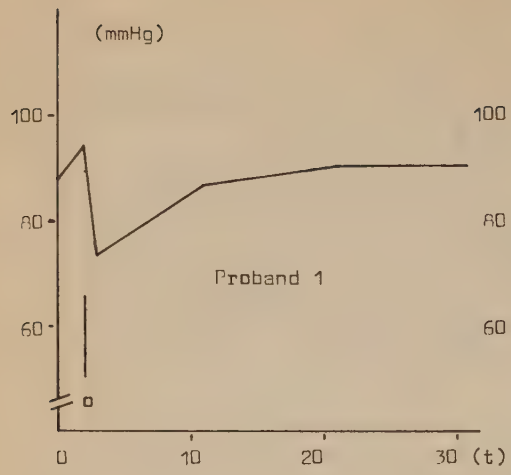
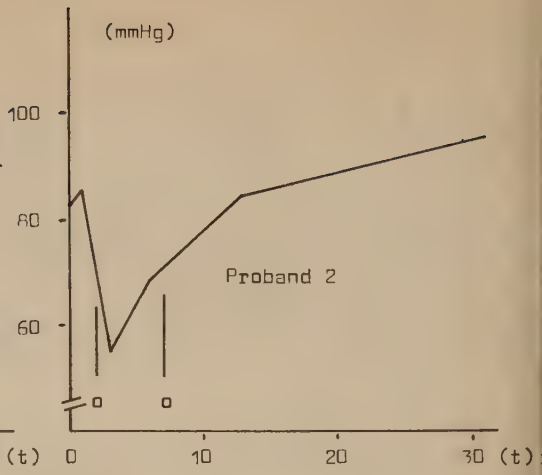


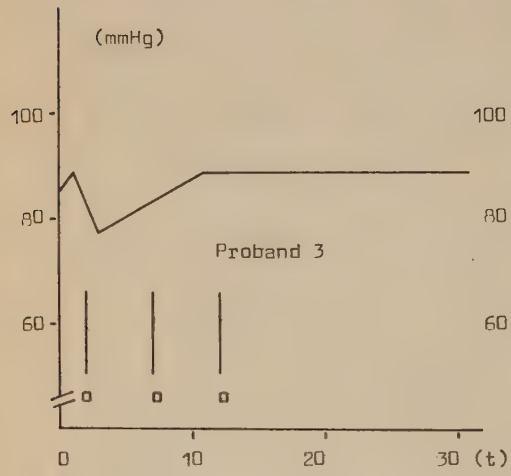
Abb. 3: $\underline{pCO_2}$ (mmHg)
Die Kurven wurden geglättet,
t in Minuten,

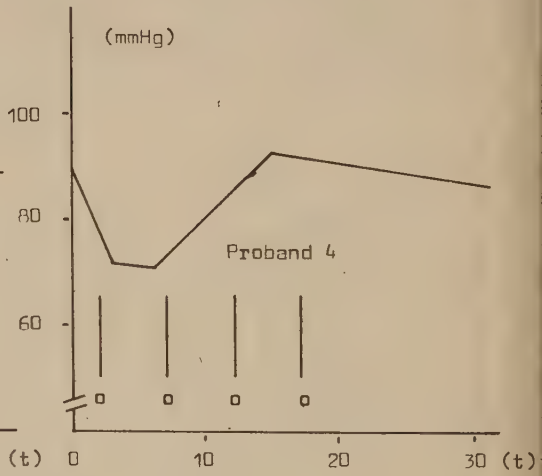
o 0,1 mg Naloxon-HCl i.v.

bei t=0 : 0,15mg Fentanyl









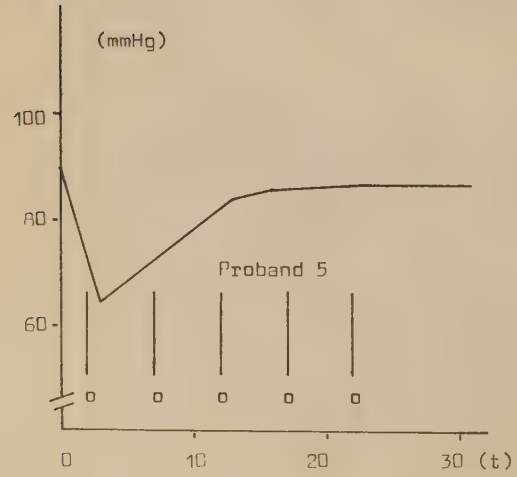


Abb. 4: $\underline{pO_2}$ (mmHg).
Die Kurven wurden geglättet,
t in Minuten,

o 0,1 mg Naloxon-HCl i.v.

bei t=0 : 0,15 mg Fentanyl

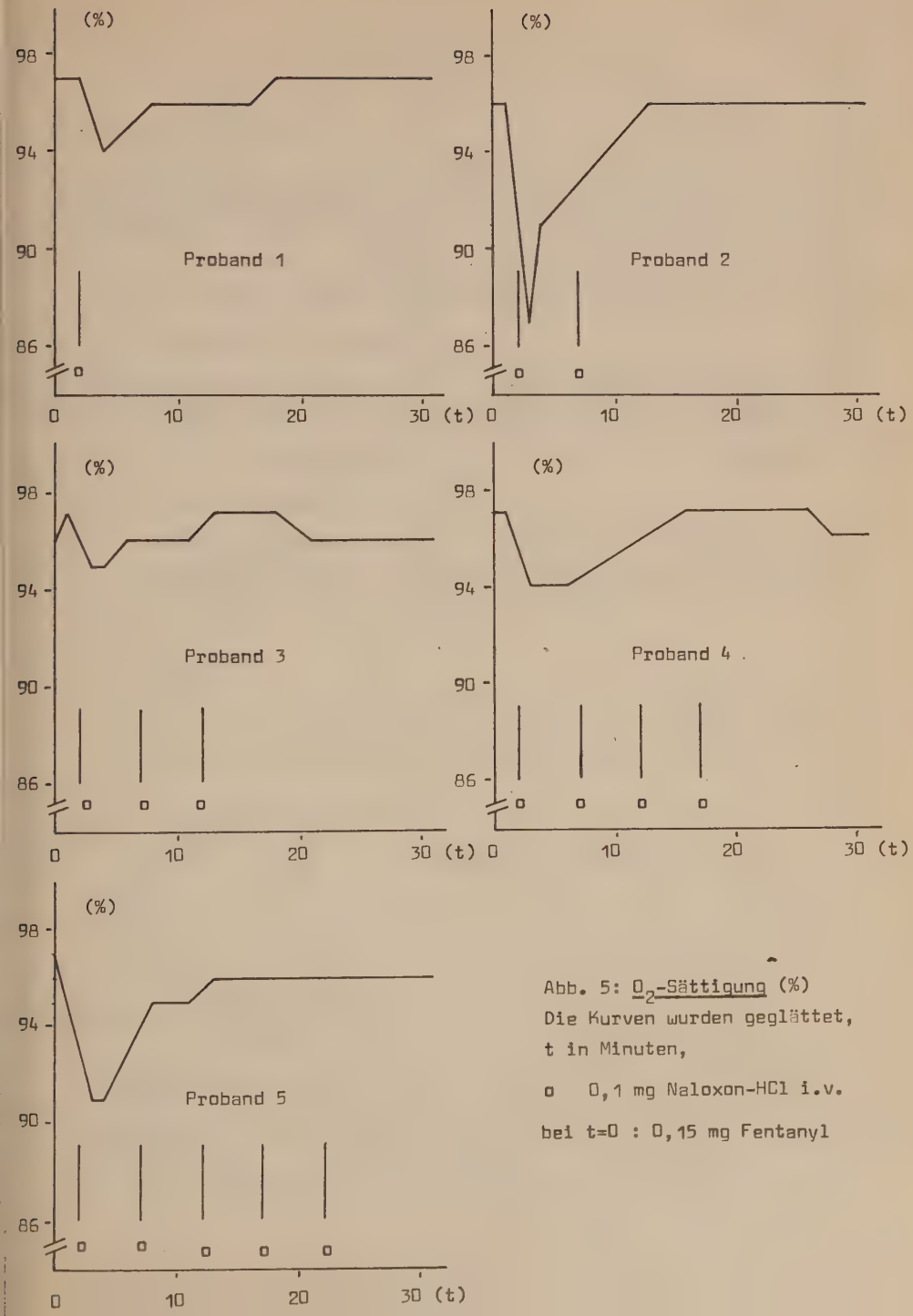


Abb. 5: O_2-Sättigung (%)
Die Kurven wurden geglättet,
t in Minuten,

o 0,1 mg Naloxon-HCl i.v.

bei t=0 : 0,15 mg Fentanyl

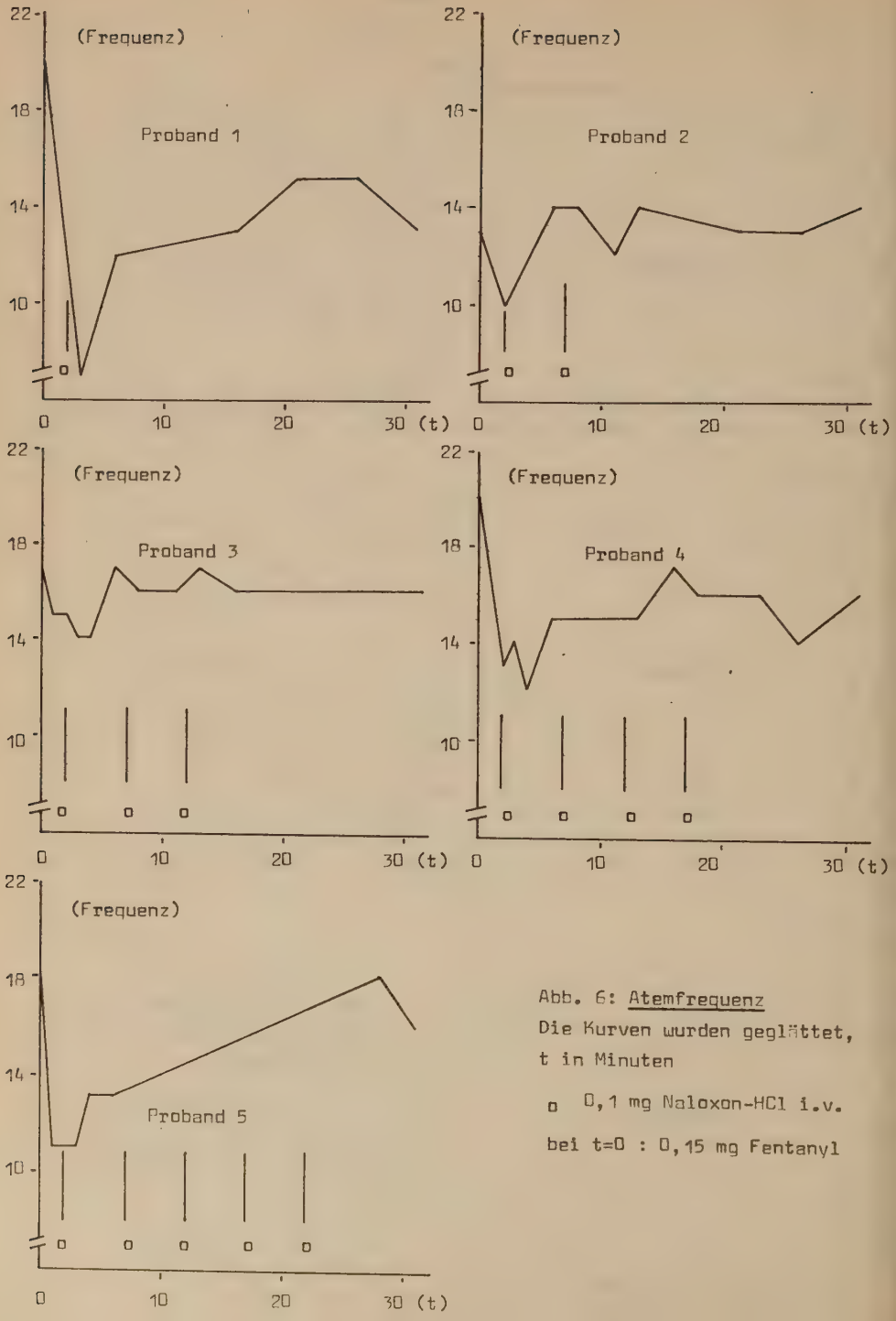


Abb. 6: Atemfrequenz
Die Kurven wurden geglättet,
t in Minuten

o 0,1 mg Naloxon-HCl i.v.

bei t=0 : 0,15 mg Fentanyl

beobachtet werden. Einzelwerte siehe Tabelle 4.

5. pH Abbildung 7

Der pH gelangt durch den Heparinzusatz in den Spritzen in den sauren Bereich. Die Gabe von Fentanyl löst eine weitere Ansäuerung des Blutes aus. Die erste Naloxon-Dosis kompensiert den Fentanyleffekt teilweise. Die weiteren Dosen zeigen keine Wirkung. Einzelwerte siehe Tabelle 5.

6. Bikarbonat Abbildung 8

Beim Bikarbonat zeigen sich geringe bis starke Schwankungen, ein Zusammenhang mit der Verabreichung von Naloxon läßt sich nicht feststellen. Einzelwerte siehe Tabelle 6.

7. Basenüberschuß Abbildung 9

Beim Basenüberschuß kann weder ein Effekt von Fentanyl noch einer von Naloxon erkannt werden. Die Werte schwanken unregelmäßig. Einzelwerte siehe Tabelle 7.

8. Blutdruck

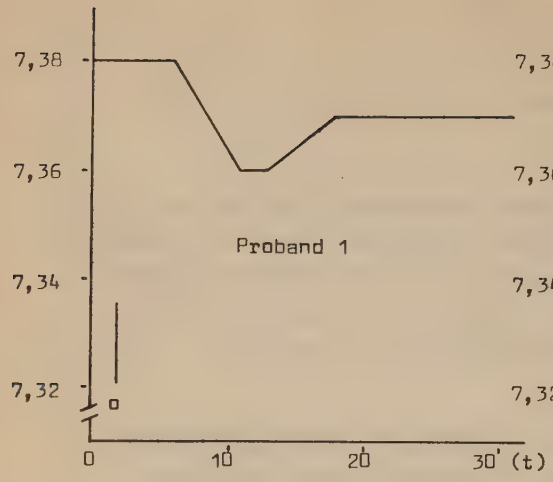
Weder Fentanyl noch Naloxon haben einen Einfluß auf den Blutdruck. Der RR schwankt nur ganz gering in den physiologischen Grenzen. Einzelwerte siehe Tabelle 8.

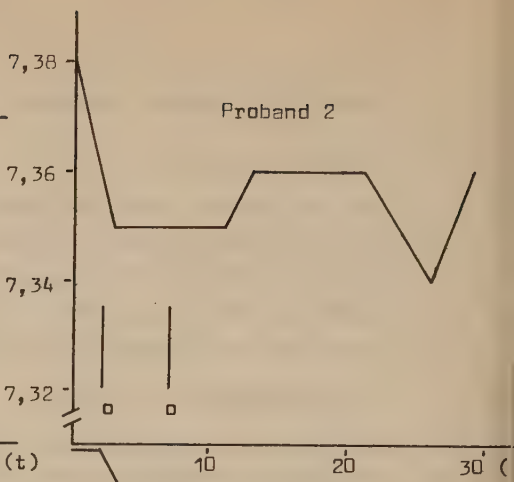
9. Herzfrequenz Abbildung 10

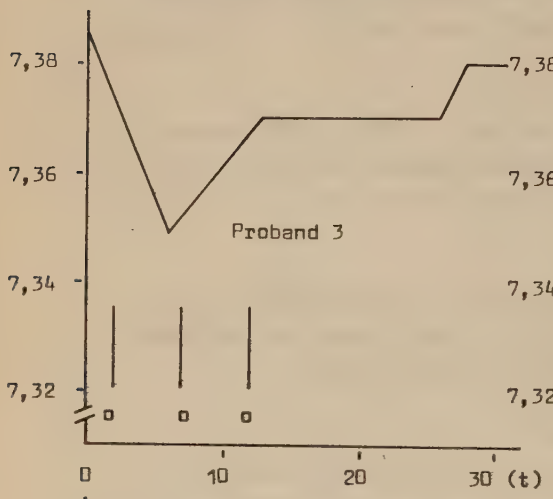
Der anfängliche, durch Fentanyl ausgelöste Anstieg wird durch die erste Naloxon-Dosis weitgehend wieder aufgefangen und rückgängig gemacht. Die zweite Dosis scheint einen ähnlichen Effekt zu haben. Einzelwerte siehe Tabelle 9.

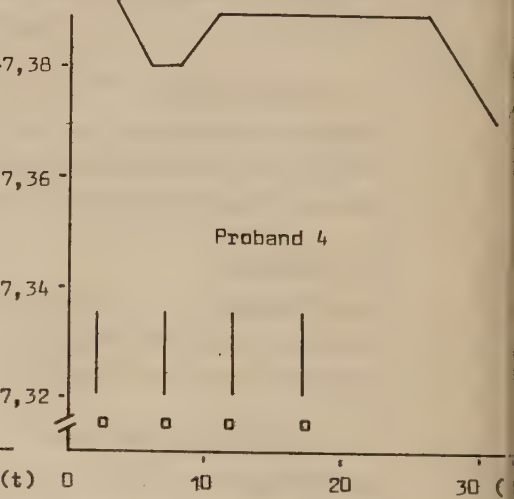
10. EEG und Okulogramm Abbildung 11-15

Alle Pbn zeigen einen geringen Fentanyleffekt. Eine Ausnahme bildet dabei Pb_4, der einen stärkeren Einfluß des Fentanyls erkennen läßt. Er unterdrückt die raschen Augenbewegungen vorübergehend völlig und zeigt vermehrt langsame Augenbewegungen. Bei den anderen Pbn sind die raschen









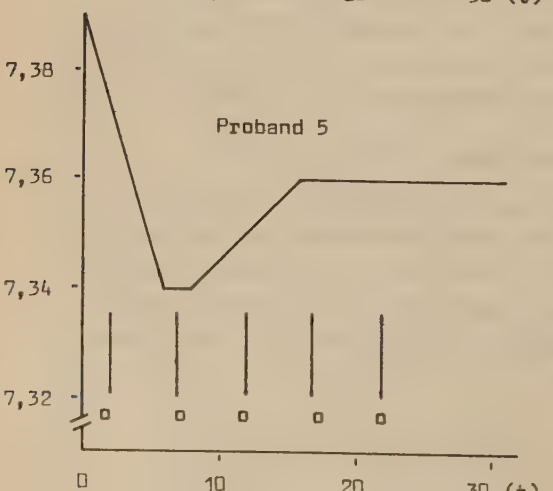


Abb. 7: pH
Die Kurven wurden geglättet.
t in Minuten

o 0,1 mg Naloxon-HCl i.v.

bei t=0 : 0,15 mg Fentanyl

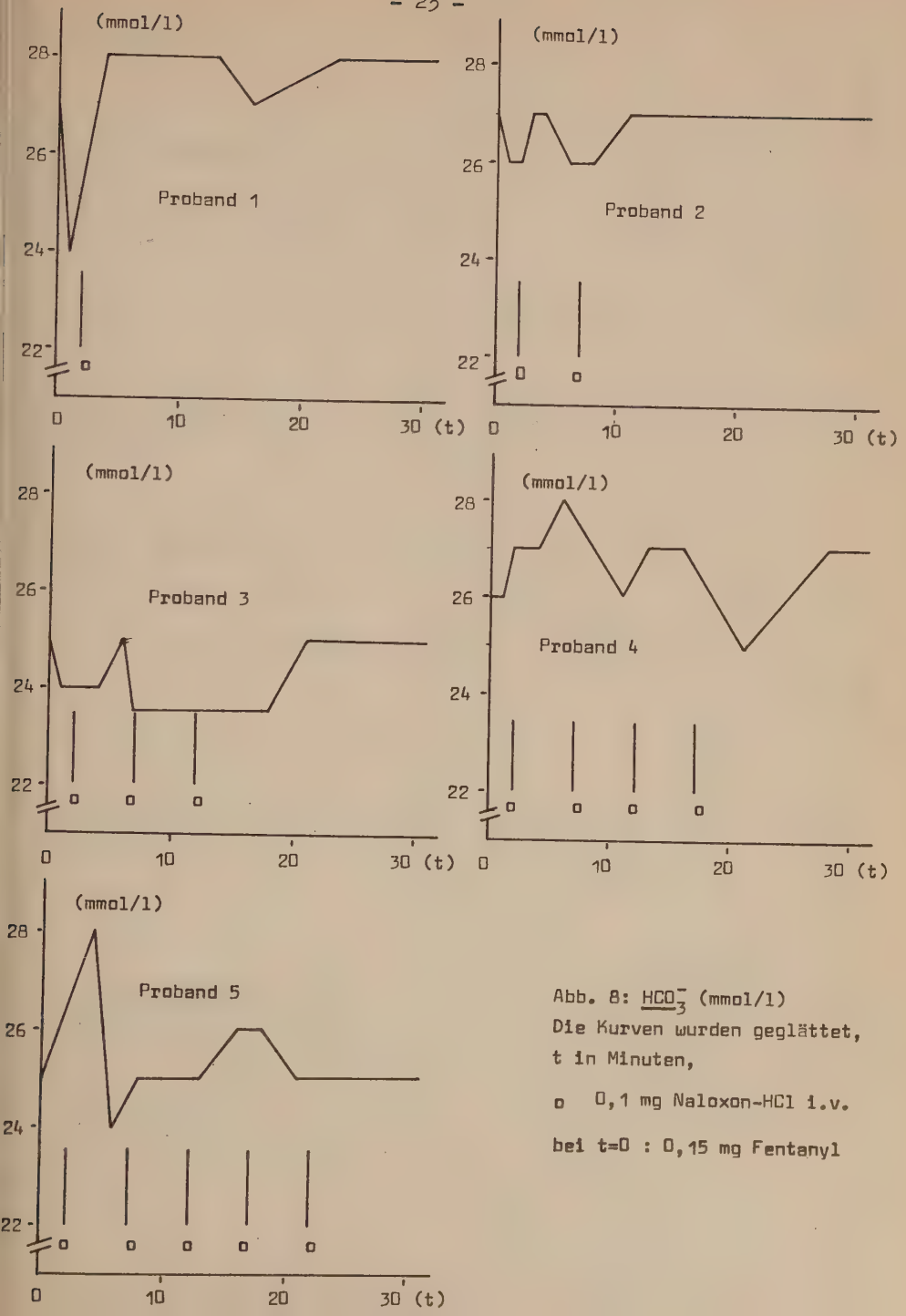


Abb. 8: $\underline{HCO_3^-}$ (mmol/l)
Die Kurven wurden geglättet,
t in Minuten,

o 0,1 mg Naloxon-HCl i.v.

bei t=0 : 0,15 mg Fentanyl

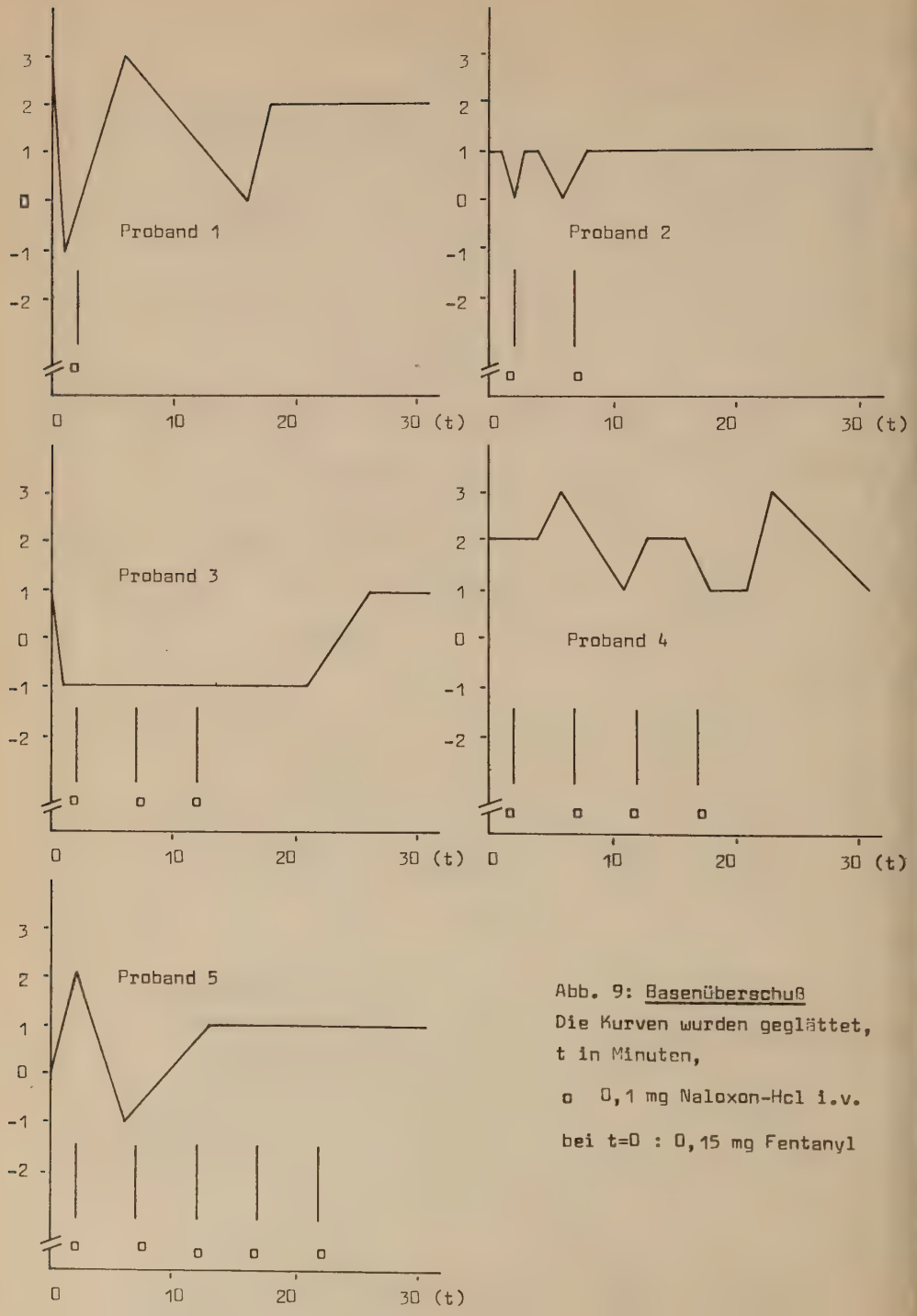


Abb. 9: Basenüberschuß
Die Kurven wurden geglättet,
t in Minuten,

o 0,1 mg Naloxon-Hcl i.v.

bei t=0 : 0,15 mg Fentanyl

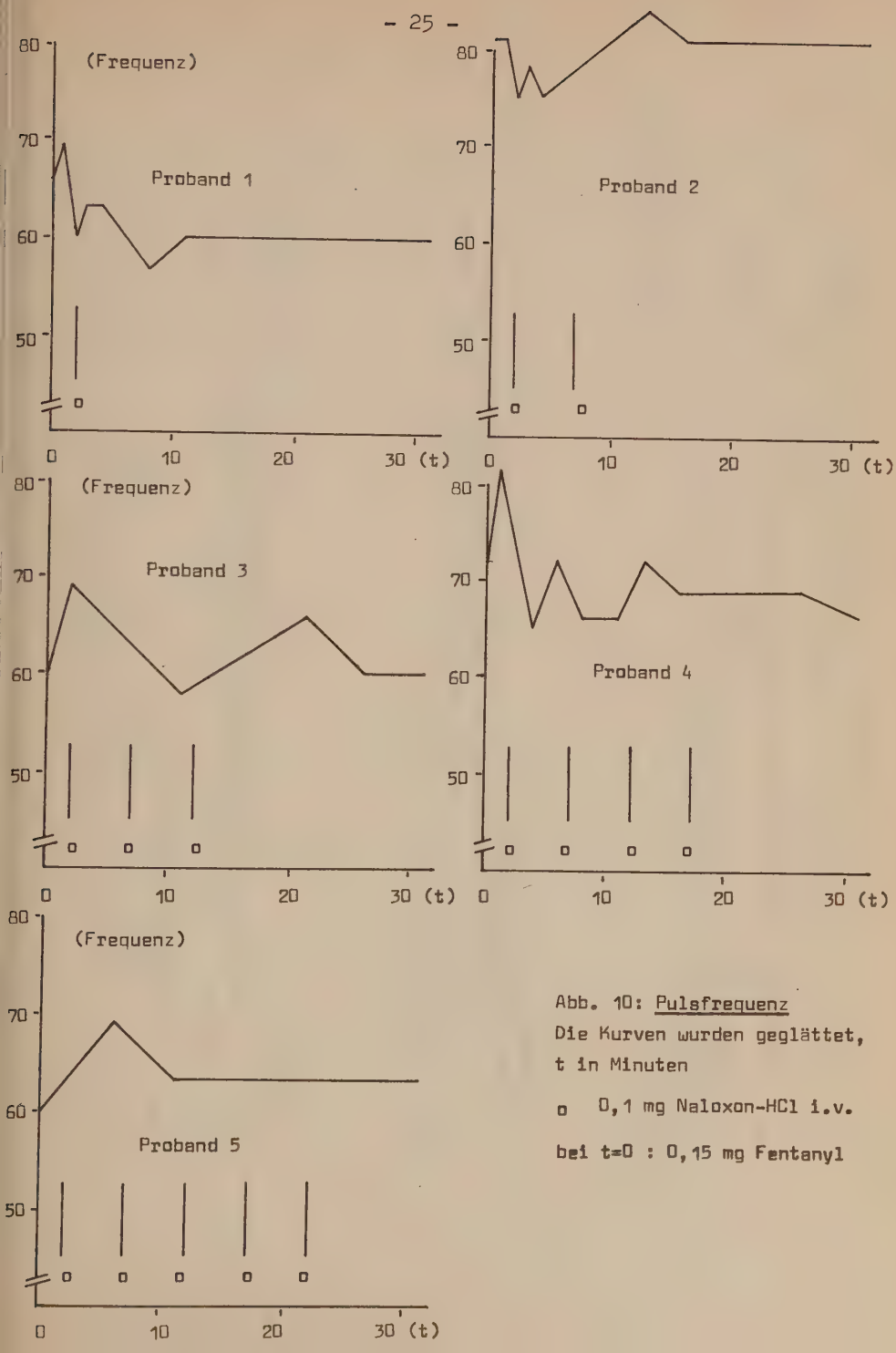


Abb. 10: Pulsfrequenz
Die Kurven wurden geglättet,
t in Minuten

o 0,1 mg Naloxon-HCl i.v.

bei t=0 : 0,15 mg Fentanyl

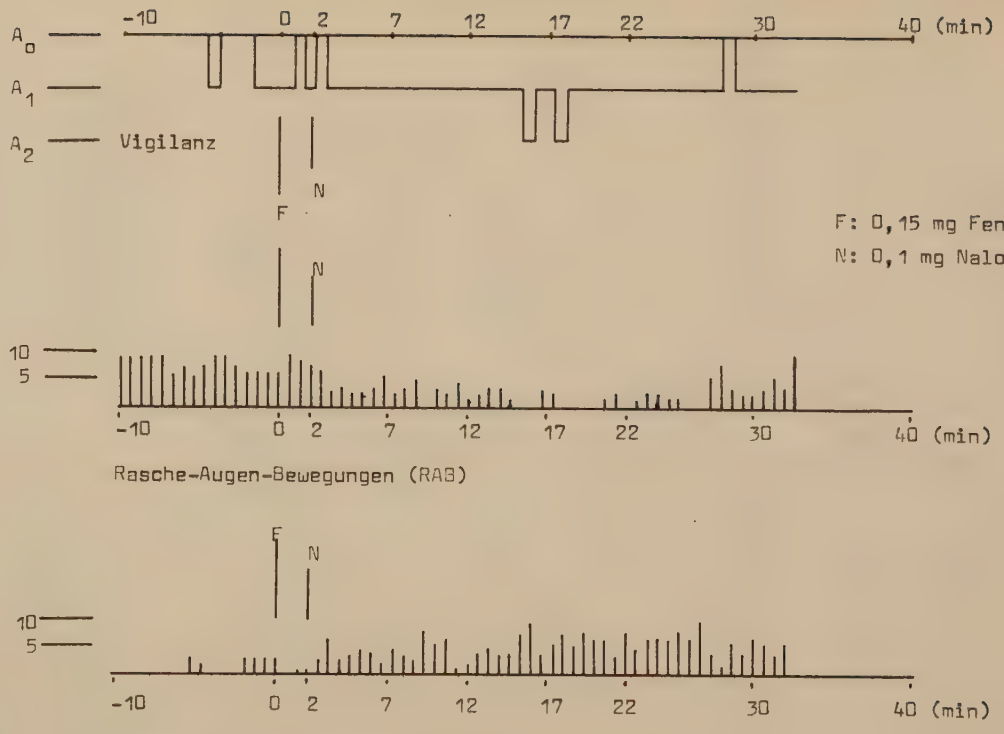


Abb. 11: EEG und Okulogramm Proband 1

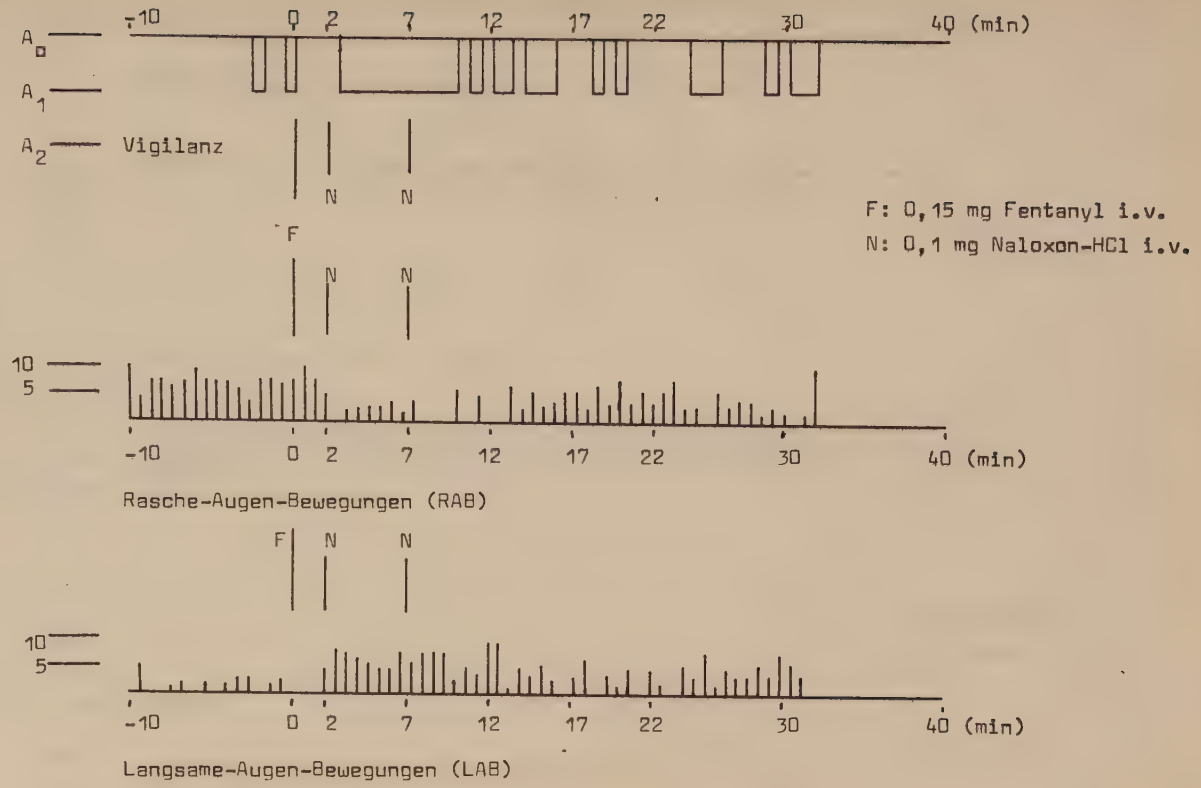


Abb. 12: EEG und Okulogramm Proband 2

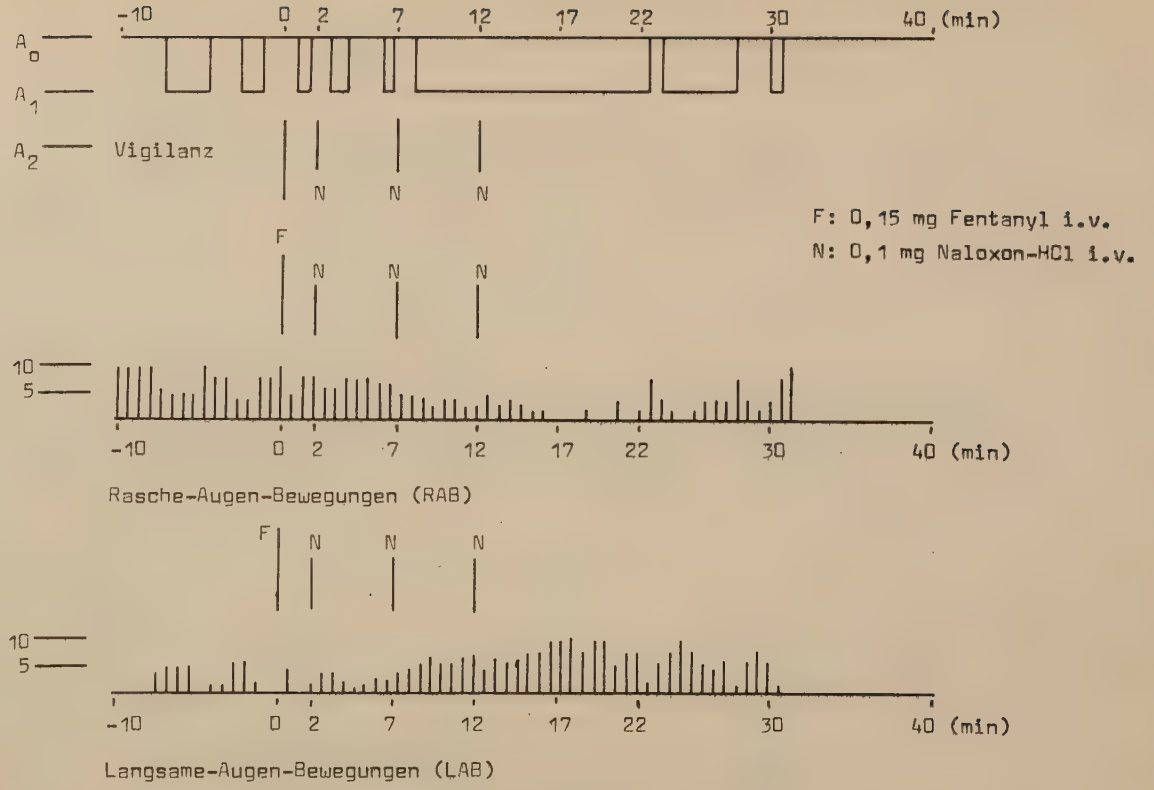


Abb. 13: EEG und Okulogramm Proband 3

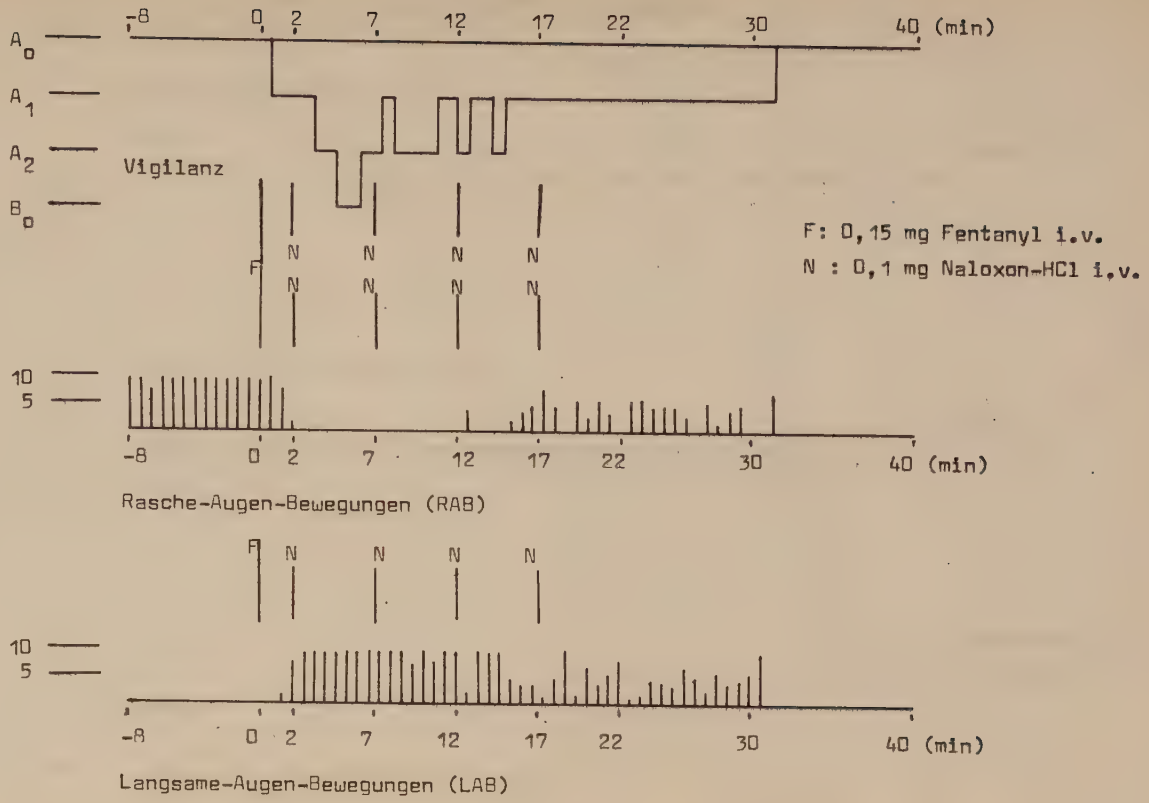


Abb. 14: EEG und Okulogramm Proband 4

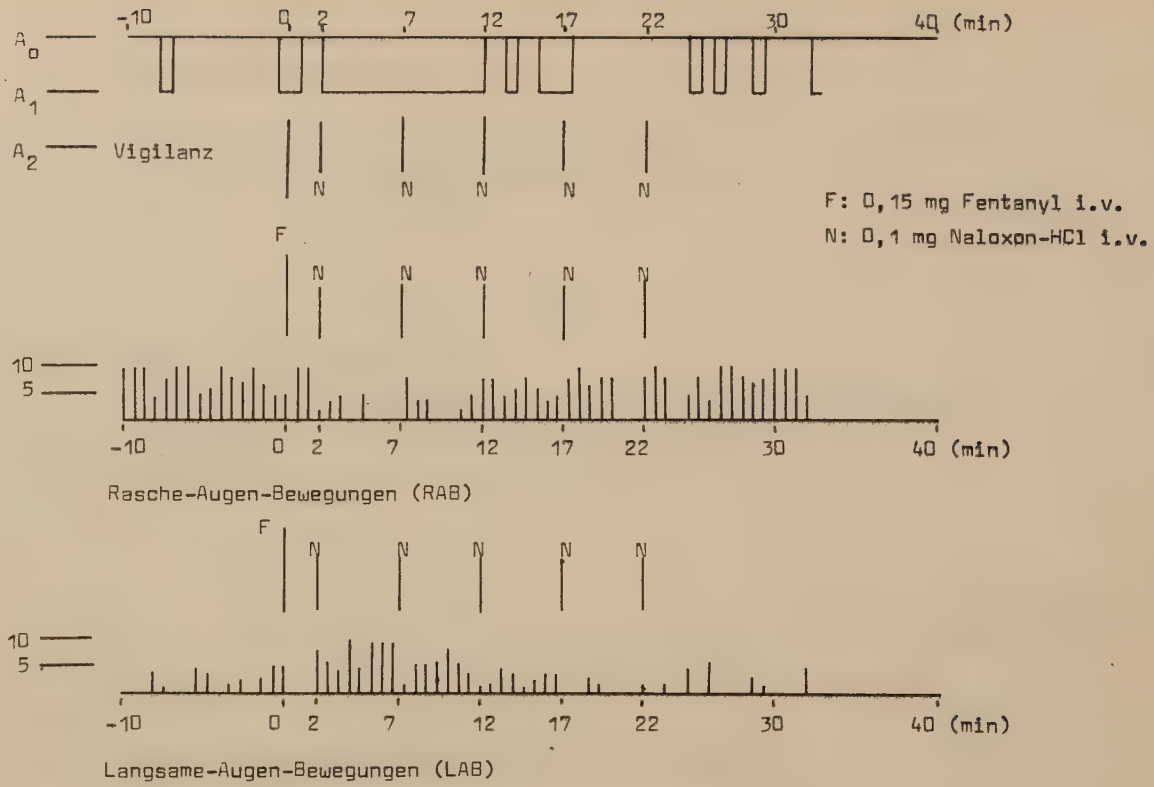


Abb. 15: EEG und Okulogramm Proband 5

Augenbewegungen vorübergehend vermindert, die langsamen reziprok dazu vermehrt.

11. Befindlichkeit

Alle Pbn mit Ausnahme von Pb_3 gaben eine geringe Verbesserung ihres momentanen subjektiven Befindens an. Einzelwerte siehe Tabelle 10.

12. Konzentrationsleistung

Bei allen Pbn zeigt sich eine deutliche Steigerung der Konzentrationsleistung. Pb_1 hatte schon im ersten Test nahezu 100% der möglichen Punkte erreicht, konnte sich daher bei der Testwiederholung nur noch sehr gering steigern. Die allgemeine Leistungssteigerung ist so bedeutend, daß sie nicht durch den sicherlich vorhandenen Übungseffekt allein erklärt werden kann. Einzelwerte siehe Tabelle 10.

C DISKUSSION

Die erste Naloxon-Dosis bewirkt eine Umkehrung der durch Fentanyl hervorgerufenen Veränderungen. Der pCO_2 sinkt wieder ab, pO_2, O_2-Sättigung, pH, Atemfrquenz und Herzfrequenz steigen wieder an. Die Beeinträchtigung der Vigilanz durch Fentanyl ist nur gering, da Naloxon mit seiner Wirkung sofort einsetzt. Entsprechend zeigt sich im Okulogramm nur eine geringe Zunahme der langsamen Augenbewegungen. Der zeitliche Abstand zwischen der ersten und den weiteren Naloxon-Injektionen (5 Minuten) ist zu gering, um feststellen zu können, ob die weiteren Veränderungen durch das Pharmakon hervorgerufen werden oder ob sie durch den natürlichen Abbau von Fentanyl bedingt sind.

Genaue Aussagen über die Befindlichkeitsänderungen sind nicht möglich, obwohl hier nicht ausgeschlossen werden kann, daß Naloxon die Pbn mehr zu Optimismus neigen läßt. Es ist aber auch denkbar, daß der angenehme Einfluß des Fentanyls, wie ihn die Pbn nach dem Versuch schilderten, ebenfalls diese Wirkung hat.

Deutlich zeigt sich eine fördernde Wirkung von Naloxon auf die Konzentrationsleistung.

D ZUSAMMENFASSUNG

Fünf gesunde Probanden erhielten 0,15 mg Fentanyl i.v. und in der Reihenfolge ihrer Testung ein- bis fünfmal 0,1 mg Naloxon i.v. In bestimmten Zeitabständen wurden die Blutgase analysiert und der Blutdruck gemessen. EEG, Okulogramm, Herz- und Atemfrequenz wurden permanent aufgezeichnet. Vor und nach dem medizinischen Experiment wurde die momentane Stimmungslage und die Konzentrationsleistung mit psychologischen Tests festgestellt.
Naloxon scheint schon in geringen Dosen seine volle Wirkung als Antidot gegen die im Versuch verwendete Fentanylmenge zu entfalten. Blutgase, RR, EEG, Okulogramm, Atem- und Herzfrequenz werden rasch wieder annähernd auf den Ausgangswert vor der Fentanylgabe gebracht. Die Konzentrationsleistung scheint durch Naloxon günstig beeinflußt zu werden. Unerwünschte Nebenwirkungen von Naloxon konnten nicht beobachtet werden.

III. VERGLEICH DER WIRKUNG VON NALOXON, LEVALLORPHAN UND PLACEBO NACH FENTANYL

A METHODE

1. Pharmakologie

a) Fentanyl

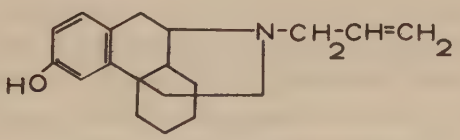
Siehe dazu offene Studie Seite 4.

b) Naloxon

Siehe dazu offene Studie Seite 5.

c) Levallorphan

Levallorphan ist ein L-3-Hydroxy-N-allylmorphinan mit einem Molekulargewicht von 281,4 und der Formel



Levallorphan

Es ist ein Morphin-Antagonist und wirkt in kleinen Dosen der durch Morphin oder morphinähnliche Präparate hervorgerufenen Atemdepression entgegen. Levallorphan verändert dabei die analgetische Wirkung des Morphins nach Angaben des Herstellers nicht merklich.
Die folgende Übersicht zeigt die Antagonisierungskraft der gebräuchlichsten Antimorphinika (42). Die Kraft von Nalorphin wurde dabei gleich 1 gesetzt.

Substanz	antimorphinische Kraft
Naloxon	13
Cyclazozin	4 - 6
Levallorphan	2,5 - 5
Cyclorphan	3
Nalorphin	1
Pentazozin	1/5
n-allylnorcodein	1/50

Aus der vorstehenden Darstellung geht hervor, daß die antimorphinomimetische Kraft von Levallorphan 2,6 bis 5,2 mal geringer ist als die von Naloxon.
Eine Ampulle Lorfan^{R} enthält 1 ml Flüssigkeit, in ihr ist 1 mg des Wirkstoffes L-3-Hydroxy-N-allylmorphinan gelöst.

d) Placebo

Als Placebo wurde 0,9% isotonische Kochsalzlösung verwendet.

2. Versuchspersonen

Es stellten sich 18 männliche Versuchspersonen im Alter von 22 bis 28 Jahren (Mittel 24,5 Jahre), einem Körpergewicht zwischen 55 und 85 kg (Mittel 72,6 kg) und einer Körpergröße von 168 bis 196 cm (Mittel 181,2 cm) zur Verfügung (Einzelwerte siehe Tabelle 11-13). Jeder Proband unterzog sich nur einmal dem Versuch. Die Testsubstanzen (Naloxon, Levallorphan und Placebo) wurden nach einem vom Versuchsleiter festgelegten Schlüssel appliziert. Sie wurden den Probanden nach dem Zufall zugeordnet. Durch die Anamnese wurden Versuchspersonen ausgeschlossen, bei denen Drogenmißbrauch bestand, da die verwendeten Präparate bei Süchtigen typische Abstinenzerscheinungen hervorrufen. Alle Probanden mußten anamnestisch und subjektiv gesund und mindestens 6 Stunden nüchtern sein. Auch bei diesen Versuchspersonen handelte es sich vorwiegend um Studenten, die gegen Honorierung und nach Aufklärung über den Charakter des Experiments teilnahmen.

3. Versuchsanordnung

Weder dem Untersucher noch den Probanden war die applizierte Testsubstanz bekannt. Es waren somit die Voraussetzungen für einen Doppel-Blind-Versuch erfüllt. Ein objektiver Vergleich der Wirkung der drei Substanzen ist damit möglich. Die gemessenen Parameter und die

äußeren Bedingungen entsprechen denen der offenen Studie. Siehe dazu Seite 6.

4. Versuchsdurchführung

Die Versuchsdurchführung entspricht der offenen Studie (siehe dazu Seite 6ff). Zur Wahrung der Bedingungen eines Doppel-Blind-Versuches wurden alle Testsubstanzen in 10 ml Einmalspritzen aufgezogen und mit isotonischer Kochsalzlösung auf 10 ml aufgefüllt. Die Spritzen waren mit I, II, III und IV gekennzeichnet. Untersucher und Probanden war somit unbekannt um welche Substanz es sich handelte.

5. Versuchsplan

Zum Zeitpunkt t=0 erhielten alle Probanden 0,15 mg Fentanyl i.v. Nach dem Zufallsprinzip wurden alle 18 Versuchspersonen gleichmäßig auf drei Gruppen verteilt. Die Probanden 7, 11, 13, 14, 16 und 18 erhielten Naloxon, die Probanden 6, 9, 10, 17, 20 und 22 Levallorphan und die Probanden 8, 12, 15, 19, 21 und 23 Placebo jeweils i.v. Die Testsubstanzen wurden wie folgt verabreicht:

In der	2.	17.	27.	37. Minute entweder
a)	0,4mg	0,8mg	1,2mg	1,6mg Naloxon oder
b)	1,0mg	1,5mg	2,0mg	2,0mg Levallorphan oder
c)	10ml	10ml	10ml	10ml Placebo.

Naloxon und Levallorphan wurden mit Kochsalzlösung auf jeweils 10ml aufgefüllt, so daß immer das gleiche Volumen innerhalb von 15 Sekunden i.v. gespritzt wurde. Insgesamt wurden also 4 mg Naloxon oder 6,5 mg Levallorphan verabreicht. Dies sind sehr große Mengen, die üblichen therapeutischen Dosen liegen für einen Erwachsenen mit 80 kg Körpergewicht bei 0,4 - 0,6 mg i.v. (Naloxon) und 0,5 - 2,0 mg i.v. (Levallorphan) (9).
EEG, EKG und Atmung wurden permanent mit einem Schreiber aufgezeichnet. In den 6 Minuten Ruhe-Aufzeichnung vor t=0

wurden die Leerwerte ermittelt. RR und Blutgase wurden zu folgenden Minuten bestimmt: 1, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 19, 21, 23, 26, 29, 31, 33, 36, 39, 41, 43 und 46. Vor und nach dem medizinischen Versuch wurden die psychologischen Parameter mit der Bf-S' und dem d2 erhoben.

6. Meßgrößen

Es wurden die gleichen Meßgrößen wie in der offenen Studie verwendet (siehe dazu Seite 8 ff).

7. Meßgeräte

Da die gleichen Parameter wie in der offenen Studie gemessen wurden, wurden auch die gleichen Meßinstrumente verwendet (siehe dazu Seite 15).

8. Statistik

Jeder der Probanden nahm an der Untersuchung nur einmal teil, daher handelt es sich hier um den Vergleich unabhängiger Stichproben. Es bietet sich der H-Test von Kruskal und Wallis an. Dieser Test stellt eine Verallgemeinerung des U-Tests dar. Er prüft die Alternativhypothese: die k Stichproben entstammen nicht der gleichen Grundgesamtheit.

Die $n = \sum_{i=1}^{k} n_i$ Beobachtungen, Zufallsstichproben von Rangordnungen oder Meßwerten mit den Umfängen $n_1, n_2, \ldots, n_k$ aus der Grundgesamtheit werden der Größe nach aufsteigend geordnet und mit den Rängen von 1 bis n versehen. R_i sei die Summe der Ränge der i-ten Stichprobe. Unter der Nullhypothese ist die Prüfgröße

$$H = \left[\frac{12}{n(n+1)}\right] \cdot \left[\sum_{i=1}^{k} \frac{R_i^2}{n_i}\right] - 3(n+1)$$

(H ist die Varianz der Stichproben-Rangsummen R_i) für großes n (d.h. praktisch für n_i größer oder gleich 5 und k größer oder gleich 4) chi-quadrat verteilt mit k-1 Frei-

heitsgraden; d.h. H_o wird abgelehnt sobald H größer als $\text{chi-quadrat}_{k-1;\text{alpha}}$ ist. Da alle Werte in den Berechnungen chi-quadrat verteilt waren, konnten die Vergleichswerte aus einer Chi-quadrat-Tabelle entnommen werden. Gehören mehr als 25% aller Werte zu Bindungen, d.h. zu Folgen gleicher Rangzahlen, dann muß H korrigiert werden. Die Korrekturformel für H lautet:

$$H_{korr} = \frac{H}{1 - \frac{\sum_{i=1}^{i=r} (t_i^3 - t_i)}{n^3 - n}}$$

wobei t_i die Anzahl der jeweils gleichen Rangplätze in der Bindung i bezeichnet (41).
Zum Vergleich der einzelnen Gruppen (Naloxon, Levallorphan und Placebo) wurde der Dunns-Test II für kleine Stichproben herangezogen. Gegeben waren k=3 unabhängige Stichproben aus homomeren und stetig verteilten Populationen zu N_i (i=1, 2, ..., 6) Meßwerten. Für jeden der p Kontraste (Kontrast = Differenz zwischen zwei Gruppen von Stichproben) wird eine eigene Rangordnung hergestellt, diese gilt nur für die an dem jeweiligen Kontrast beteiligten Meßwerte. Bezeichnet man die beim Kontrast c entstehenden Rangsummen mit T_{ic} und $T_{i,c}$ wobei (c = 1, 2, ..., p) gilt, so ist D'_c wie folgt definiert

$$D'_c = \frac{\Sigma T_{ic}}{\Sigma N_i} - \frac{\Sigma T_{i,c}}{\Sigma N_i}$$

Dieser Kontrast ist unter der Nullhypothese mit einer Standardabweichung von

$$\sigma_{D'_c} = \sqrt{\left[\frac{n_c(n_c+1)}{12} - \frac{(t^3-t)}{12(n_c-1)}\right]\left[\frac{1}{N_i} + \frac{1}{N_{i'}}\right]}$$

asymptotisch normal verteilt, so daß man über H_o mittels der Prüfgröße

$$u'_c = \frac{D'_c}{\sigma_{D'_c}}$$

aussagen kann, indem man sie mit der Schranke $u_{alpha/2p}$ vergleicht.

n_c: Zahl der am jeweiligen Kontrast beteiligten Ränge
t : Länge einer Rangaufteilung (36)

B ERGEBNISSE

Der deskriptiven Statistik zur Interpretation der verschiedenen Kurven und Werte wurden die einfachen Mittelwerte zugrunde gelegt. Die Kurven wurden geglättet. Zu den Signifikanzberechnungen wurden die tatsächlich erhobenen Werte herangezogen, nicht diejenigen aus den geglätteten Kurven. In den Berechnungen können deshalb Punkte voneinander nicht signifikant unterschiedlich sein, obwohl sich die Kurven bei diesen Punkten signifikant unterscheiden. Dies beruht darauf, daß die wahren Einzelwerte mancher Probanden durch momentane Hyperventilation, etwas größere Verdünnung des abgenommenen Blutes durch mehr Heparin in der Spritze oder durch eine kleine Luftblase in der Spritze geringfügig verfälscht wurden. Die Mittelwerte wurden bei der geringen Zahl von Versuchspersonen natürlich dadurch auch verändert.

1. Versuchspersonen

Die Versuchspersonen der drei Gruppen unterscheiden sich weder in Gewicht noch Größe noch Alter signifikant voneinander (siehe Tabelle 11-13). Sie entstammen also der gleichen Grundgesamtheit. Spätere Unterschiede in den Ergebnissen werden durch diese Parameter nicht bedingt, sondern sind Folgen der drei verschiedenen Testsubstanzen.

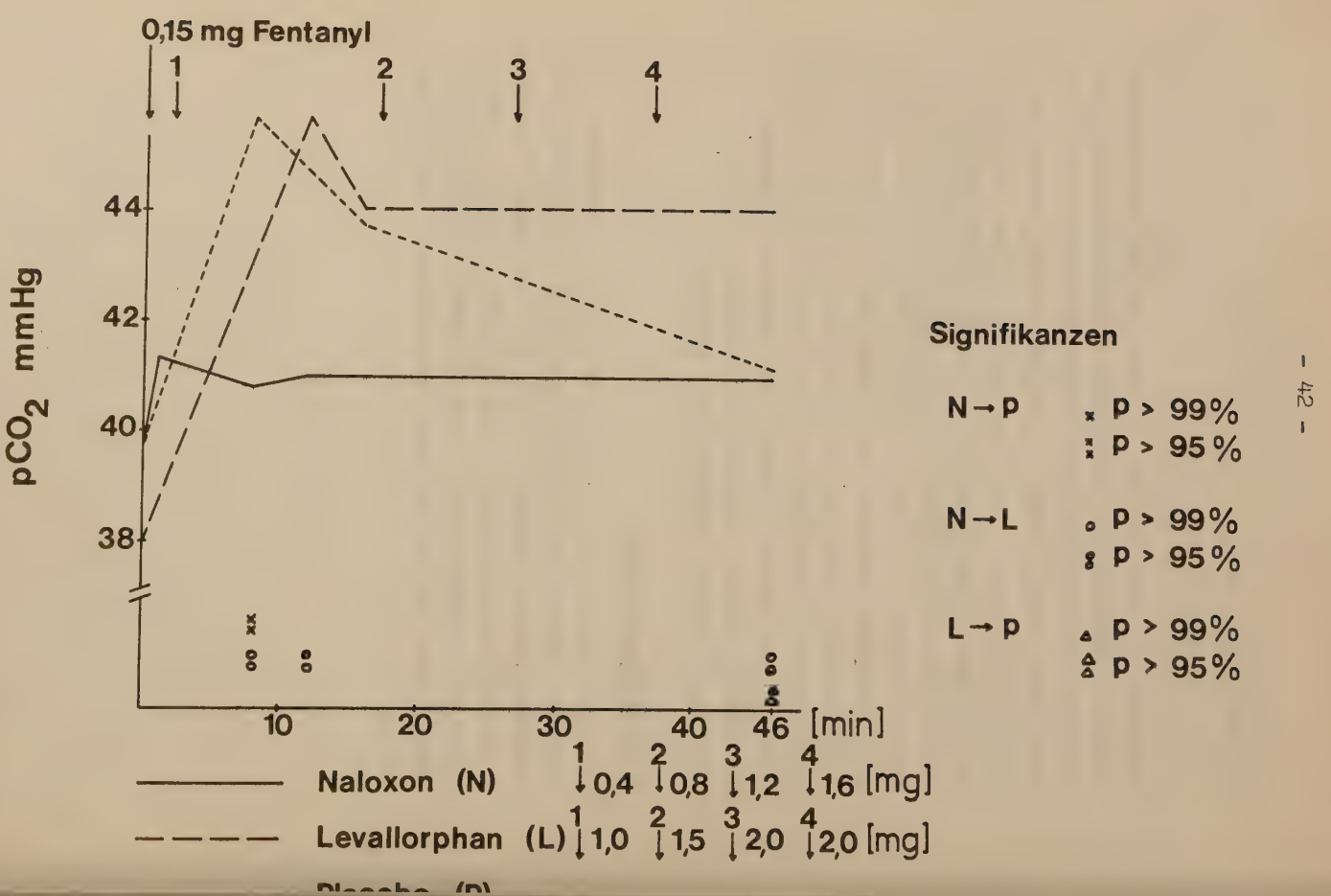


Abbildung 16

2. Blutgase

a) pCO_2 Abbildung 16

Der pCO_2 steigt bei Naloxon (NG) in der ersten Minute durchschnittlich von 39,8 auf 41,3 mmHg, sinkt in der 8. Minute auf 40,8 mmHg ab, steigt in der 12. Minute auf 41,0 mmHg und pendelt sich um Werte von 41,1 mmHg ein.

Bei Levallorphan (LG) steigt der pCO_2 von 38,0 mmHg bei t=0 kontinuierlich auf 43,2 mmHg in der 12. Minute und pendelt sich ab der 16. Minute um den Wert 44,3 mmHg ein.

Bei Placebo steigt der pCO_2 zunächst von 39,8 (t=0) auf 45,2 mmHg (t=8) an, fällt dann auf 43,7 mmHg in der 12. Minute ab und sinkt mit Schwankungen bis auf 41,2 mmHg in der 46. Minute.

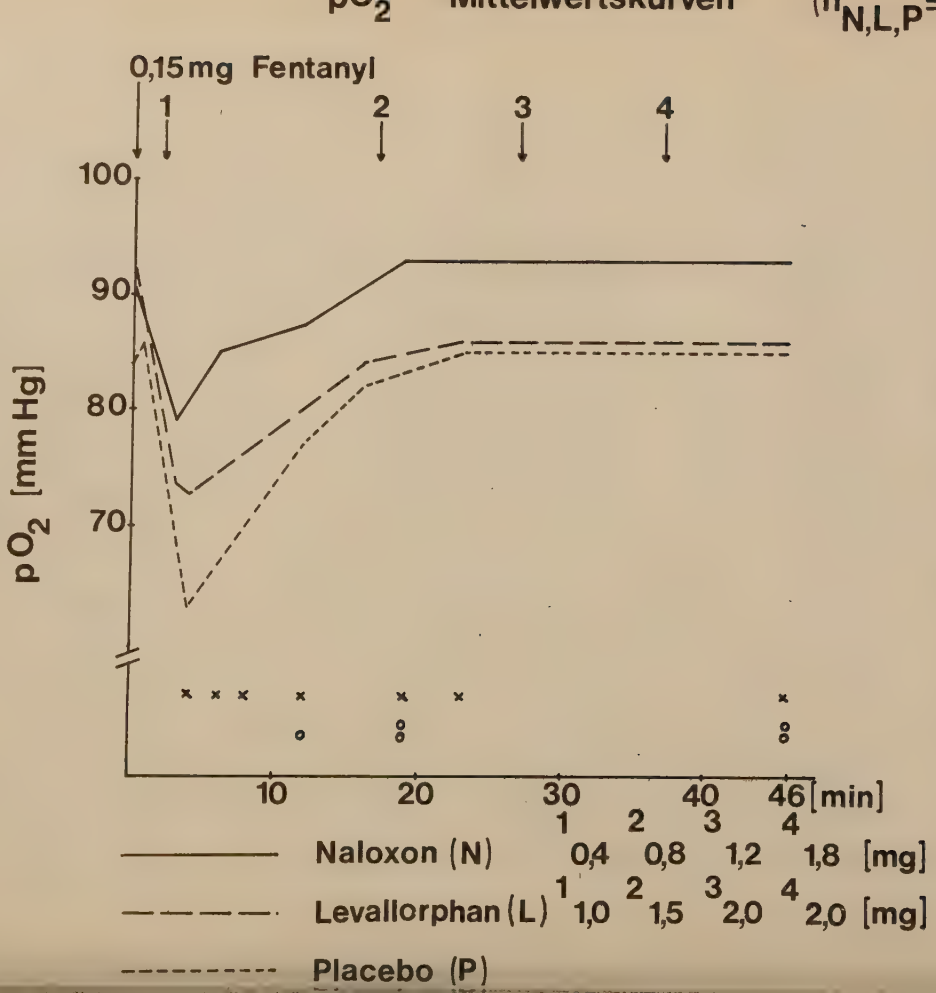
Einzelwerte siehe Tabelle 14-16.

Signifikante Unterschiede:

Bei den statistischen Berechnungen zeigen sich keine signifikanten H-Werte.
Signifikante Unterschiede im Vergleich mit Dunns II:

NG : LG bei t = 8, 12, 23, 33, 36, 43 und 46 auf dem 5% Niveau und bei t = 39 auf dem 1% Niveau.
NG : PG nur bei t = 8 auf dem 5% Niveau.
LG : PG bei t = 39 und 46 auf dem 5% Niveau.

Einzelwerte siehe Tabelle 17.



Signifikanzen

N → P
× P > 99 %
×× P > 95 %

N → L
○ P > 99 %
○○ P > 95 %

b pO_2 Abbildung 17

Der pO_2 sinkt bei Naloxon zunächst von 90 (t=0) auf 79 mmHg (t=3) ab, steigt dann auf 85 mmHg in der 6. Minute, danach weiter auf 88 mmHg (12. Minute) und schließlich auf 93 mmHg und bleibt dort konstant.

Bei Levallorphan sinkt der pO_2 von 92 (t=0) auf 74 mmHg (3. Minute) und weiter auf 73 mmHg (4.Minute). Er steigt dann bis zur 16. Minute auf 84 und weiter auf 86 mmHg in der23. Minute, dort bleibt er dann konstant.

Bei Placebo ist der Abfall des pO_2 am deutlichsten. Nach einem kurzen Anstieg von 84 (t=0) auf 86 mmHg (t=1) sinkt der pO_2 auf 63 mmHg in der 4. Minute ab. Danach zeigt sich ein langsamer Anstieg bis auf 85 mmHg in der 23. Minute. Von dort an bleibt der pO_2 konstant bei diesem Wert.

Einzelwerte siehe Tabelle 18-20.

Signifikante Unterschiede:

Der H-Wert zeigt signifikante Unterschiede auf dem 5% Niveau bei t = 0, 4, 6, 8, 12 und 31.

Die Analyse mit Dunns II ergibt, daß diese Unterschiede bedingt sind durch signifikante Differenzen der drei Substanzen.

NG : LG bei t = 12 und 36 auf dem 1% Niveau und bei t = 19, 21, 29, 31, 33, 39 und 46 auf dem 5% Niveau.

NG : PG bei t = 0, 4, 6, 8, 12, 19, 23, 31, 39 und 46 auf dem 1% Niveau und bei t = 21, 26, 29, 36 und 43 auf dem 5% Niveau.

LG : PG außer bei t = 0 (1%) keine signifikanten Unterschiede.

Einzelwerte siehe Tabelle 21.

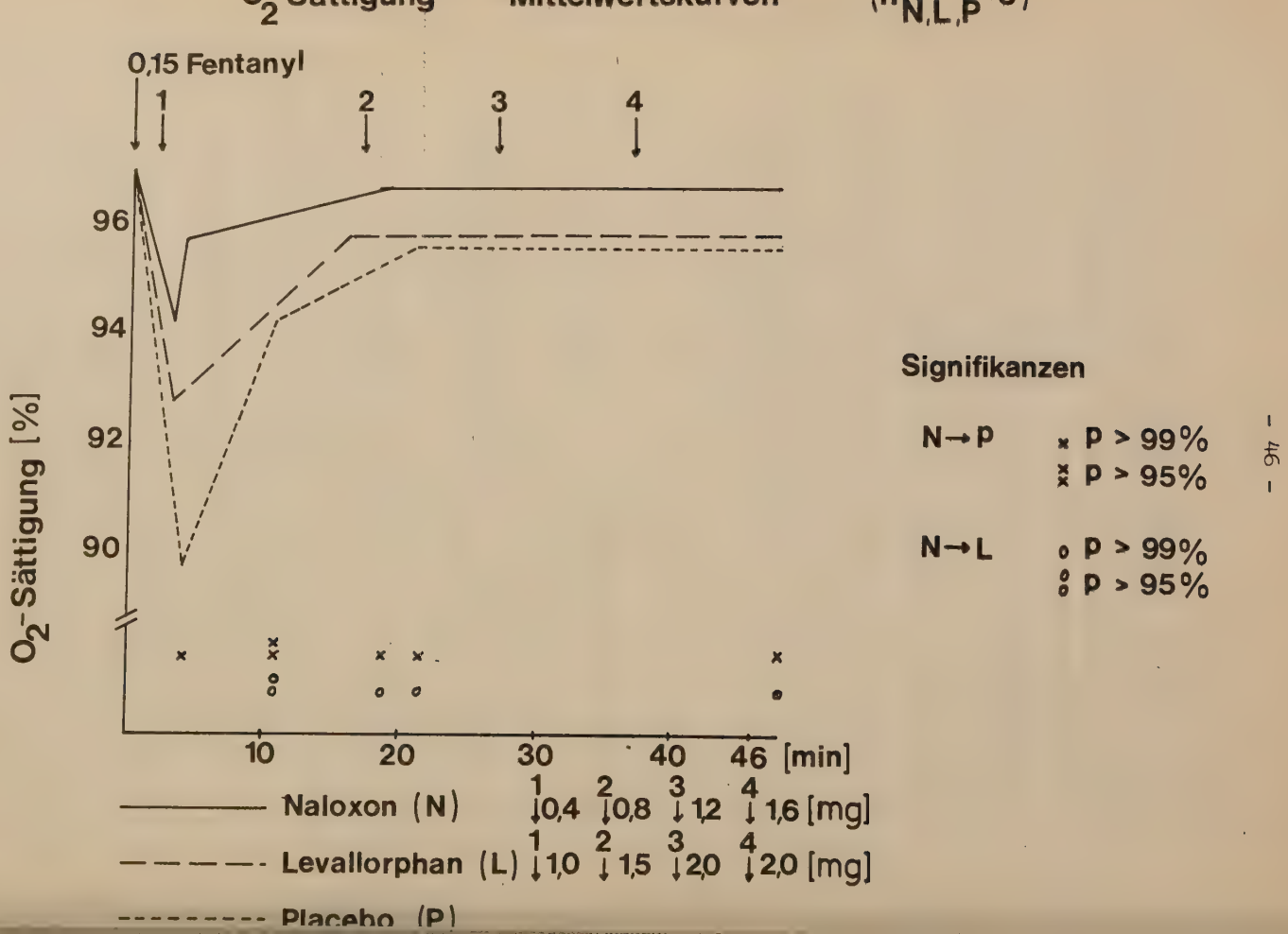


Abbildung 18

c) O_2-Sättigung Abbildung 18

Die O_2-Sättigung sinkt bei Naloxon von 96,8% auf 94,2% in der 3. Minute, steigt dann auf 95,7% in der 4. Minute und weiter auf 96,7% in der 19. Minute. Sie bleibt bis zum Untersuchungsende in der 46. Minute bei diesem Wert.

Bei Levallorphan sinkt die O_2-Sättigung von 96,8% auf 92,7% in der 3. Minute, steigt dann auf 95,7% in der 16. Minute und bleibt dort in etwa konstant.

Bei Placebo fällt die O_2-Sättigung von 96% auf 89,7% in der 4. Minute, steigt bis zur 12. Minute auf 94,2% und dann weiter bis zur 21. Minute auf 95,7% und bleibt dort konstant.

Einzelwerte siehe Tabelle 22-24.

Signifikante Unterschiede:

Der H-Wert zeigt Unterschiede auf dem 5% Niveau bei t = 4, 8 und 19.

Signifikante Unterschiede mit Dunns II:

NG : LG bei t = 6, 19, 21, 23, 29, 31, 36 und 46 auf dem 1% Niveau und bei t = 8, 12, 26, 33, 39 und 41 auf dem 5% Niveau.

NG : PG bei t = 0, 4, 6, 8, 19, 21, 23, 29, 31, 36, 39 und 46 auf dem 1% Niveau und bei t =12, 41 und 43 auf dem 5% Niveau.

LG : PG keine signifikanten Unterschiede außer bei t = 0 auf dem 1% Niveau.

Einzelwerte siehe Tabelle 25.

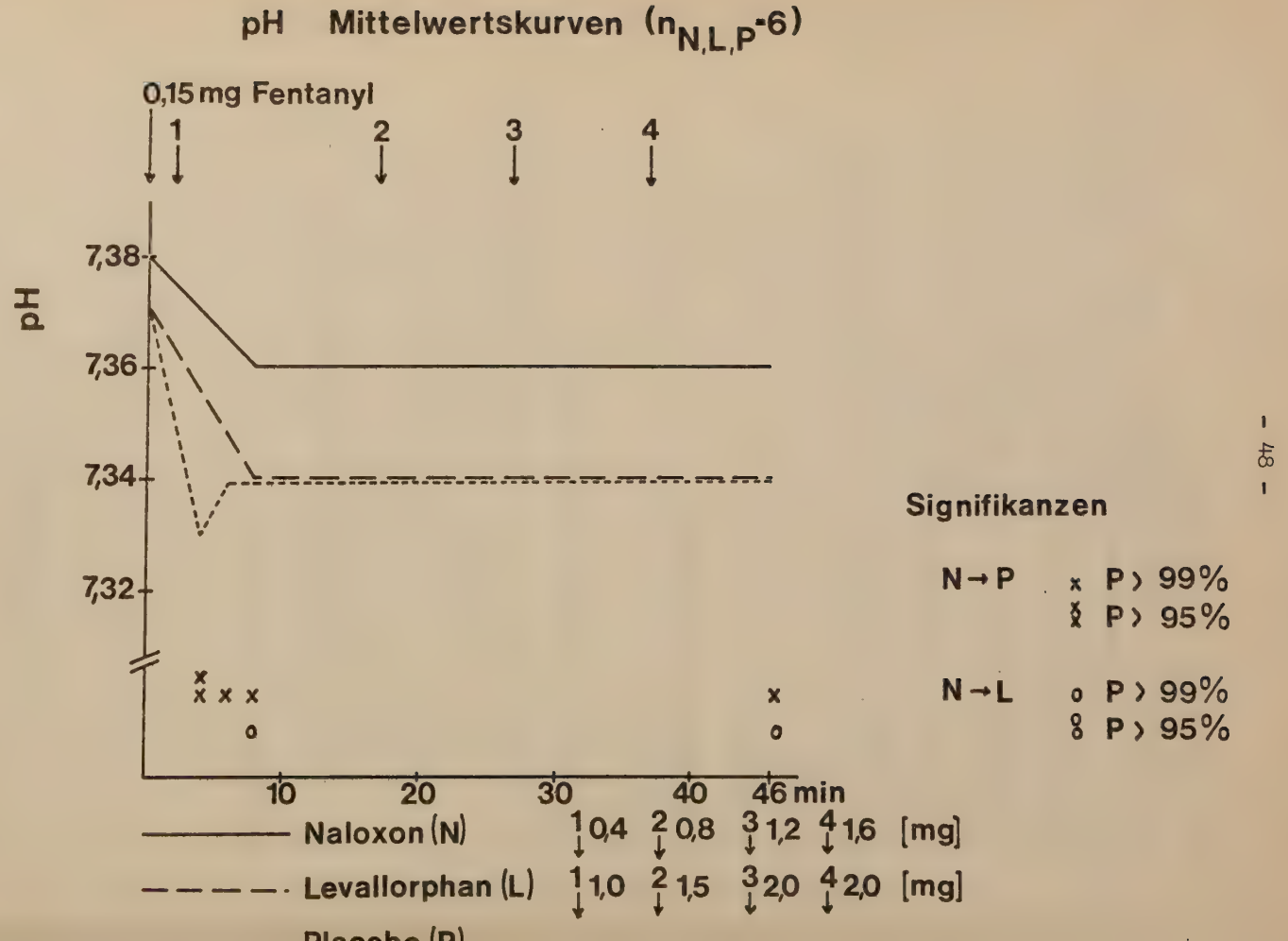


Abbildung 19

d) pH Abbildung 19

Bei Naloxon sinkt der pH von 7,38 (t=0) auf 7,36 (t=8) und bleibt dann konstant.

Bei Levallorphan sinkt er von 7,37 (t=0) auf 7,34 (t=8) und bleibt dort konstant.

Bei Placebo zeigt der pH einen Abfall von 7,37 (t=0) auf 7,33 (t=4), dann einen Anstieg auf 7,34 (t=6), danach bleibt er bei diesem Wert.

Einzelwerte siehe Tabelle 26-28.

Signifikante Unterschiede:

Beim H-Wert zeigen sich keine signifikanten Differenzen.

In Dunns II signifikante Unterschiede:

NG : LG bei t = 21, 41 und 46 auf dem 5% Niveau und bei t = 26, 31 und 36 auf dem 1% Niveau.

NG : PG bei t = 4, 8, 12, 19, 23, 31, 36, 43 und 46 auf dem 5% Niveau und bei t = 6, 21 und 26 auf dem 1% Niveau.

LG : PG keine signifikanten Differenzen.

Einzelwerte siehe Tabelle 29.

Bikarbonat Mittelwertskurven ($n_{N,L,P} = 6$)

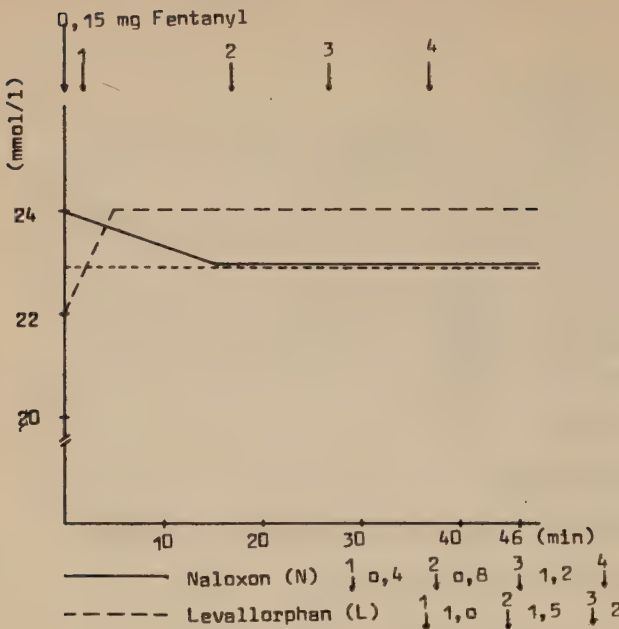


Abbildung 20

Basenüberschuß Mittelwertskurven ($n_{N,L,P} = 6$)

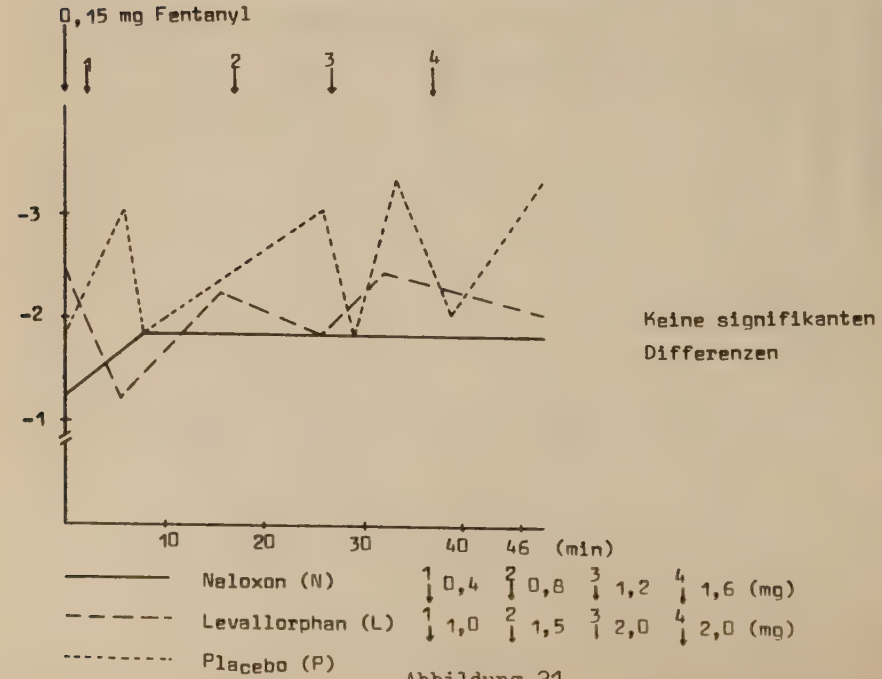


Abbildung 21

e) Bikarbonat Abbildung 20

Alle drei Substanzen zeigen hier in ihrer Wirkung auf Fentanyl nur sehr geringe Unterschiede.

Naloxon: von 24 auf 23 mmol/l in der 16. Minute, dann konstant.

Levallorphan: von 22 auf 24 mmol/l in der 4. Minute, dann konstant.

Placebo: konstant auf 23 mmol/l.

Statistisch zeigen sich hier keinerlei signifikante Unterschiede in der Wirkung der drei Substanzen auf das Bikarbonat.

Einzelwerte siehe Tabelle 30-33.

f) Basenüberschuß Abbildung 21

Bei Naloxon geringer Abfall von -1,2 (t=0) auf -1,8 (t=8) danach bei diesem Wert konstant.

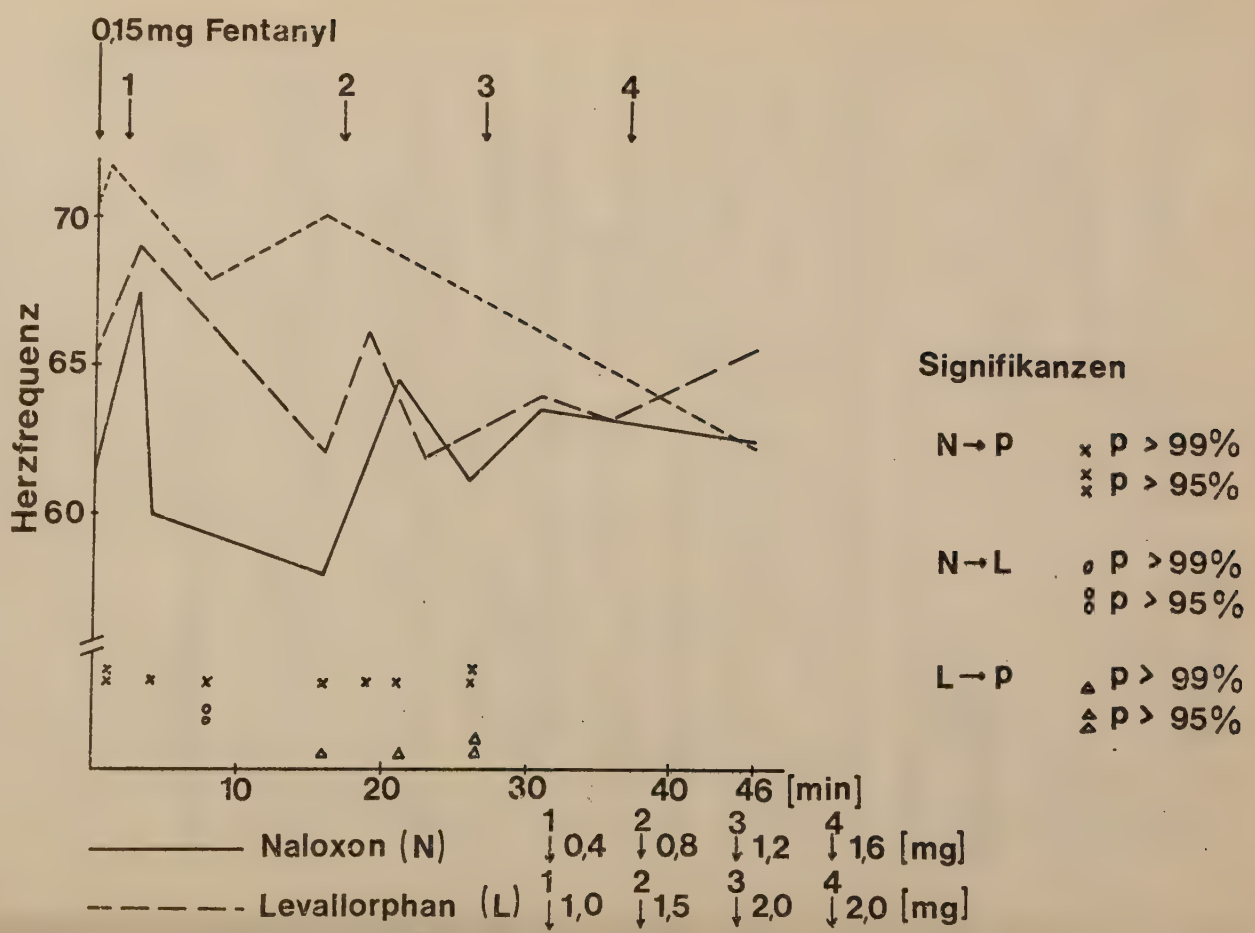
Bei Levallorphan von -2,5 (t=0) auf -1,2 (t=6), dann auf -2,2 (t=16), wieder auf -1,8 (t=26), weiter auf -2,4 (t=32) und dann auf -2,0 (t=46).

Noch ausgeprägtere Schwankungen zeigen sich bei Placebo: -1,8 (t=0), -3,0 (t=6), -1,8 (t=8), -3,0 (t=26), -1,8 (t=29), -3,3 (t=33), -2,0 (t=39) und -3,3 (t=46).

Statistisch zeigen sich hier keine signifikanten Unterschiede in der Wirkung der drei Substanzen auf den Basenüberschuß.

Einzelwerte siehe Tabelle 34-37.

Abbildung 22



3. Herzfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck

a) Herzfrequenz

Die Herzfrequenz steigt bei Naloxon von 61,5 (t=0) auf 67,5 (t=3), sinkt in der 4. Minute auf 60, dann weiter bis zur 16. Minute auf 58, steigt wieder auf 64,5 in der 21. Minute. Danach zeigt sich ein erneuter Abfall auf 61,2 (t=26), darauf erneutes Ansteigen auf 63,6 (t=31), weiter auf 64 (t=36) und schließlich auf 62,4 (t=46).

Bei Levallorphan steigt die Herzfrequenz von 65,5 (t=0) auf 69 (t=3), sinkt dann auf 62 (t=16), steigt wieder auf 66 (t=19), fällt auf 61,5 (t=23), steigt wieder auf 64 (t=31) und von diesem Wert weiter in der 36. Minute auf 66 in der 46. Minute.

Bei Placebo zeigt sich ein kurzer Anstieg in der ersten Minute von 70,5 auf 71,5, danach bis zur 8. Minute ein Abfall auf 68, dann ein kurzer Anstieg auf 70 (t=16) und erneut ein Abfallen auf 62 (t=46).

Einzelwerte siehe Tabelle 41-43.

Signifikante Unterschiede:

H-Wert bei t = 6, 8 und 16 auf dem 5% Niveau.

Dunns II:

NG : LG bei t = 6 und 8 auf dem 5% Niveau.
NG : PG bei t = 0, 4, 6, 8, 12, 16, 19 und 21 auf dem 1% Niveau und bei t = 1 und 26 auf dem 5% Niveau.
LG : PG bei t = 16 und 21 auf dem 1% Niveau und bei t = 26 auf dem 5% Niveau.

Einzelwerte siehe Tabelle 44.

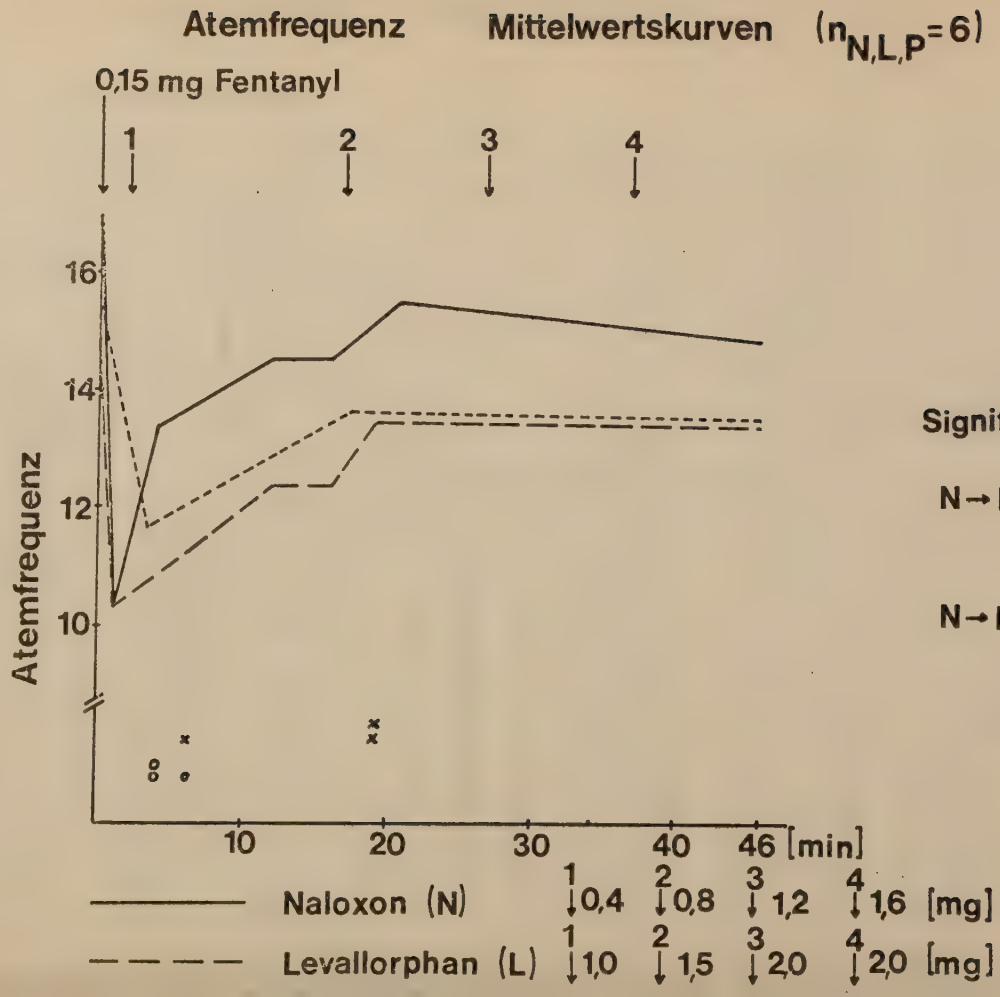


Abbildung 23

b) Atemfrequenz Abbildung 23

Naloxon: Abfall von 16,7 (t=0) auf 10,3 (t=1), Anstieg auf 13,3 (t=4) weiter auf 14,5 (t=12 und 16), dann auf 15,8 (t=21) und danach Absinken auf 14,6 in der 46. Minute.

Levallorphan: Abfall von 14,8 (t=0) auf 10,2 (t=1), Anstieg auf 10,5 (t=4) weiter auf 12,3 (t= 12 und 16), dann auf 13,3 (t=19) und danach leichtes Absinken bis auf 13 in der 46. Minute.

Placebo: Abfall von 15,3 (t=0) auf 11,7 (t=3), langsamer Anstieg auf 13,5 (t=16), dann Abfall bis auf 13,2 in der 46. Minute.

Einzelwerte siehe Tabelle 45-47.

Signifikante Unterschiede:

H-Wert: keine

Dunns II:

NG : LG bei t = 4 (5% Niveau) und 6 (1% Niveau).
NG : PG bei t = 6 (1% Niveau) sowie 19 und 23 (5% Niveau).
LG : PG bei t =0 auf dem 5% Niveau.

Einzelwerte siehe Tabelle 48.

c) Systolischer Blutdruck

Bei Naloxon schwankt der RR_s leicht zwischen 120 und 125 mmHg.

Bei Levallorphan bewegt er sich nur gering um 120 mmHg.

Bei Placebo zeigt der RR_s etwas stärkere Schwankungen zwischen 115 und 125 mmHg. Nach den Injektionen zeigt sich hier ein kleiner Abfall.

Beim Vergleich der drei Substanzen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

Einzelwerte siehe Tabelle 38-40.

d) Diastolischer Blutdruck

Der RR_d liegt bei Naloxon zwischen 70 und 75 mmHg,

bei Levallorphan zwischen 65 und 70 mmHg und

bei Placebo zwischen 65 und 75 mmHg.

Auch hier zeigen sich zwischen den drei Substanzen keine signifikanten Unterschiede.

Einzelwerte siehe Tabelle 38-40.

Abbildung 24

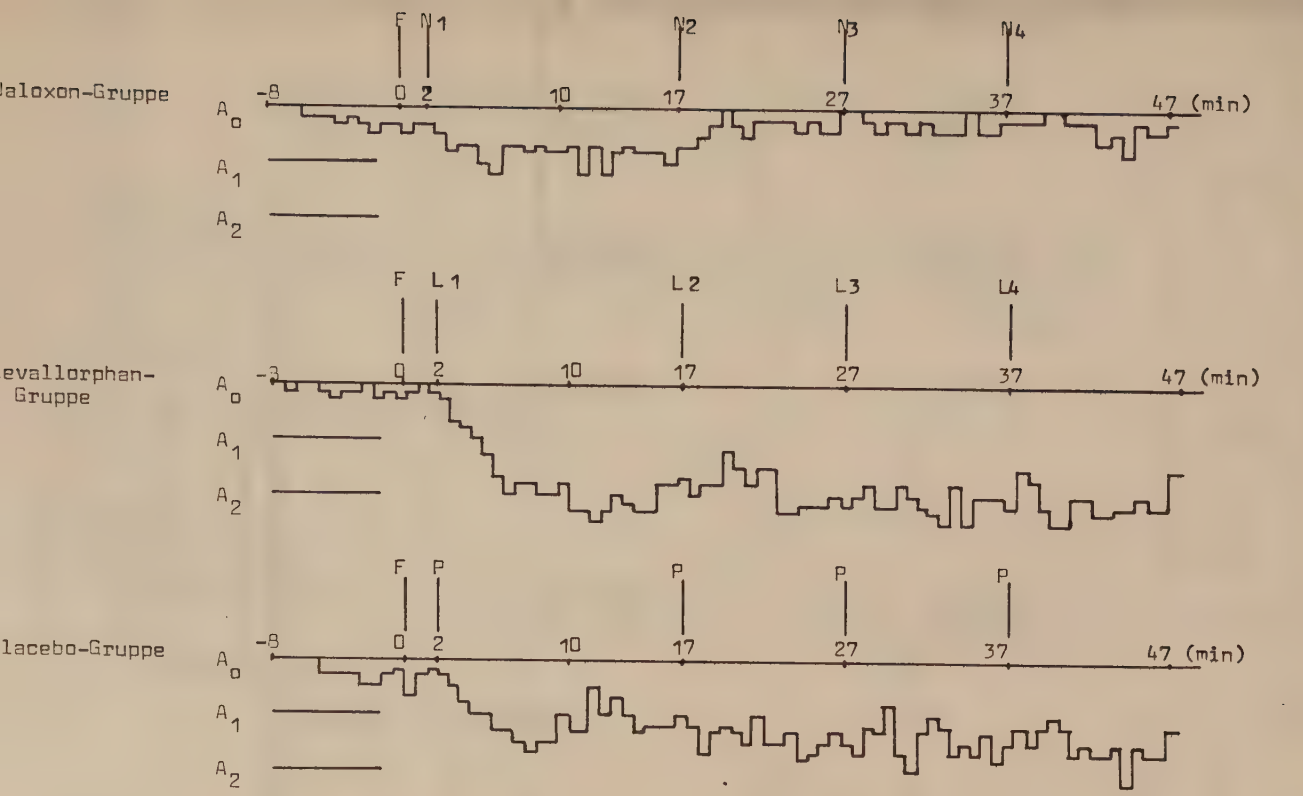
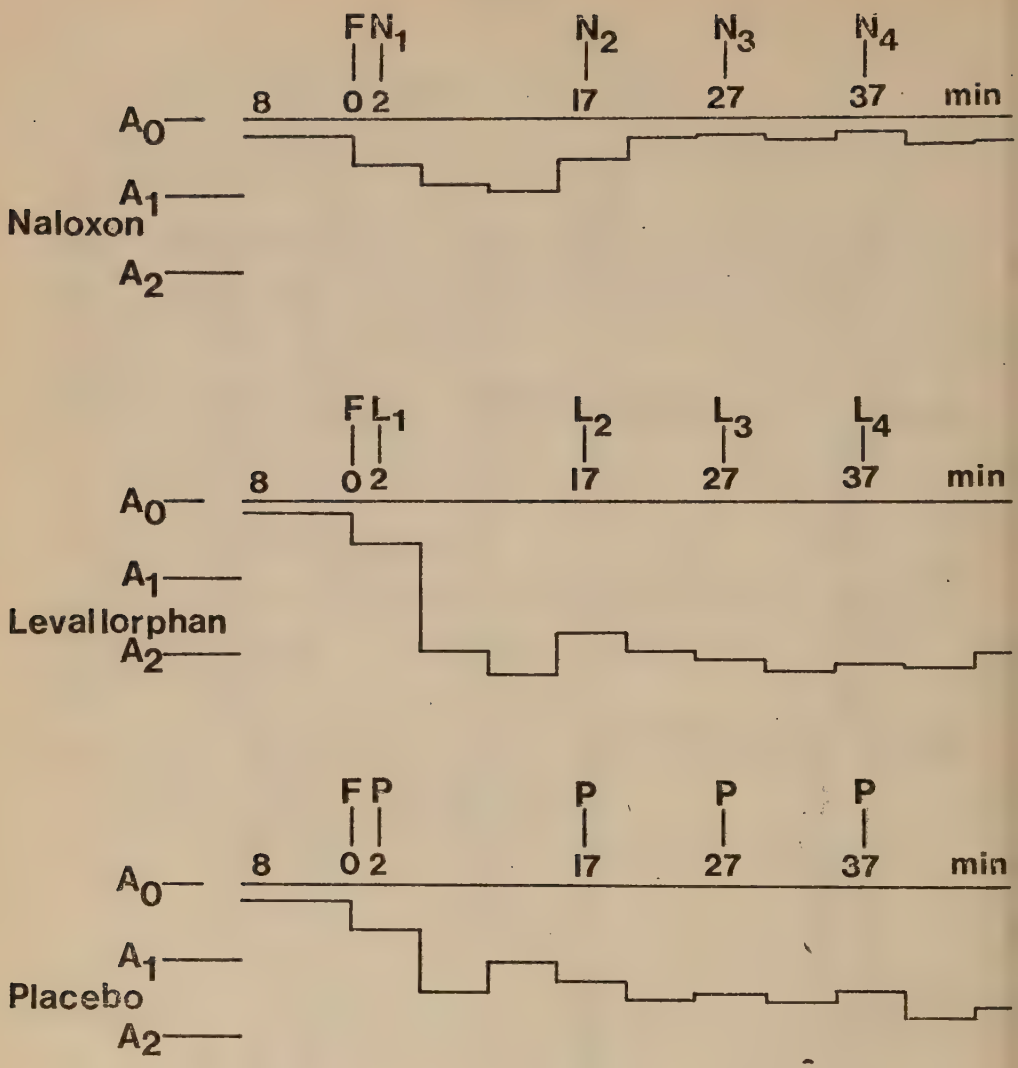


Abb. 24: Vigilanz

F: Fentanyl 0,15 mg
N: Naloxon-HCl N1 0,4; N2 0,8; N3 1,2; N4 1,6 (mg)
L: Levallorphan L1 1,0; L2 1,5; L3 2,0; L4 2,0 (mg)
P: Placebo



VIGILANZ Mittelwertskurven ($n_{N,L,P}=6$)
5 min Intervalle

F: Fentanyl 0,15 mg
N: Naloxon N_1 0,4 N_2 0,8 N_3 1,2 N_4 1,6 (mg)
L: Levallorphan L_1 1,0 L_2 1,5 L_3 2,0 L_4 2,0 (m
P: Placebo

Abbildung 25

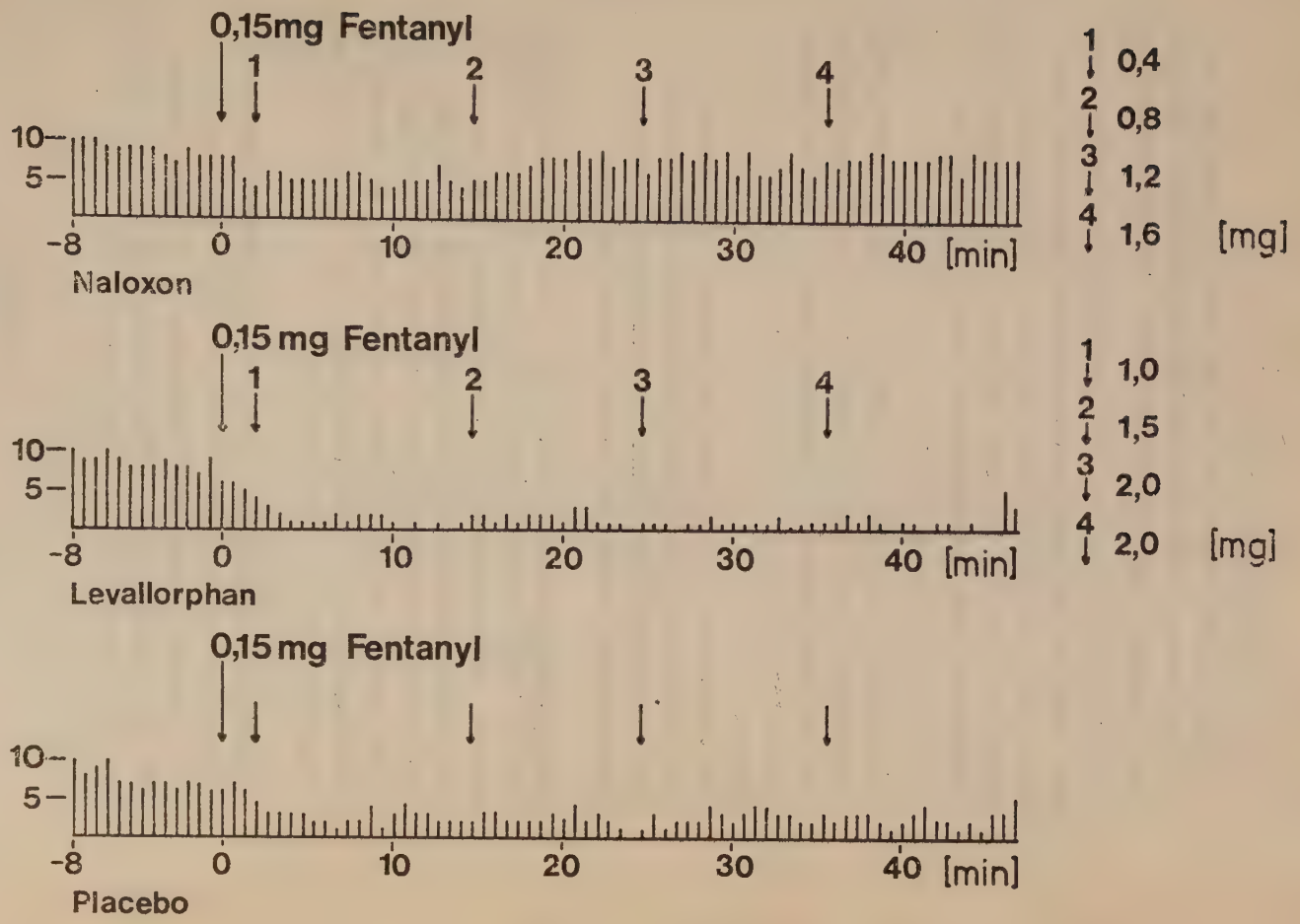


Abbildung 26

4. EEG und Okulogramm Abbildung 24-27

Bei Naloxon zeigt sich nur in den ersten 20 Minuten eine geringe Abnahme der Aufmerksamkeitsspannung,die durch die nachfolgenden Injektionen fast völlig ausgeglichen wird.

Die Kombination Fentanyl mit Levallorphan zeigt im Gegensatz dazu für die ganze Ableitungsdauer anhaltende Stadien einer reduzierten Vigilanz, wobei die Indexwerte größer sind als bei Placebo. Man kann daraus folgern, daß Levallorphan den Fentanyleffekt bezüglich dieses Parameters nicht kompensiert,sondern verstärkt.

Bei Placebo zeigen sich als reiner Fentanyleffekt Vigilanzschwankungen mit einer Minderung der Aufmerksamkeitsspannung und dem Übergang in langanhaltende (über den gesamten Beobachtungszeitraum) Stadien einer reduzierten Vigilanz.
Die Indexwerte der Vigilanz in Epochen von 5 Minuten sind denen der Vigilosomnogramme vergleichbar: Naloxon verringerter Fentanyleffekt, Levallorphan verstärkte Schlafneigung und Placebo reiner Fentanyleffekt.

Rasche Augenbewegungen (REM): Sie zeigen übereinstimmend mit den Vigilanzindizes eine Abnahme der Häufigkeit der raschen Augenbewegungen des Wachzustandes nach Fentanyl und drücken somit verminderte Wachheit aus. Bei der Kombination mit Naloxon halten die REM für die ganze Ableitungsdauer an und sind nur in den ersten 20 Minuten etwas vermindert. Bei Levallorphan werden die REM stärker unterdrückt als bei Placebo.

Langsame Augenbewegungen (SEM): Sie verhalten sich zu den REM reziprok, zeigen bei Placebo eine Zunahme und sind damit Ausdruck besserer Entspannung. Bei Naloxon treten SEM nur in den ersten 20 Minuten nach Fentanylgabe auf. Bei Levallorphan sind die SEM vermehrt.

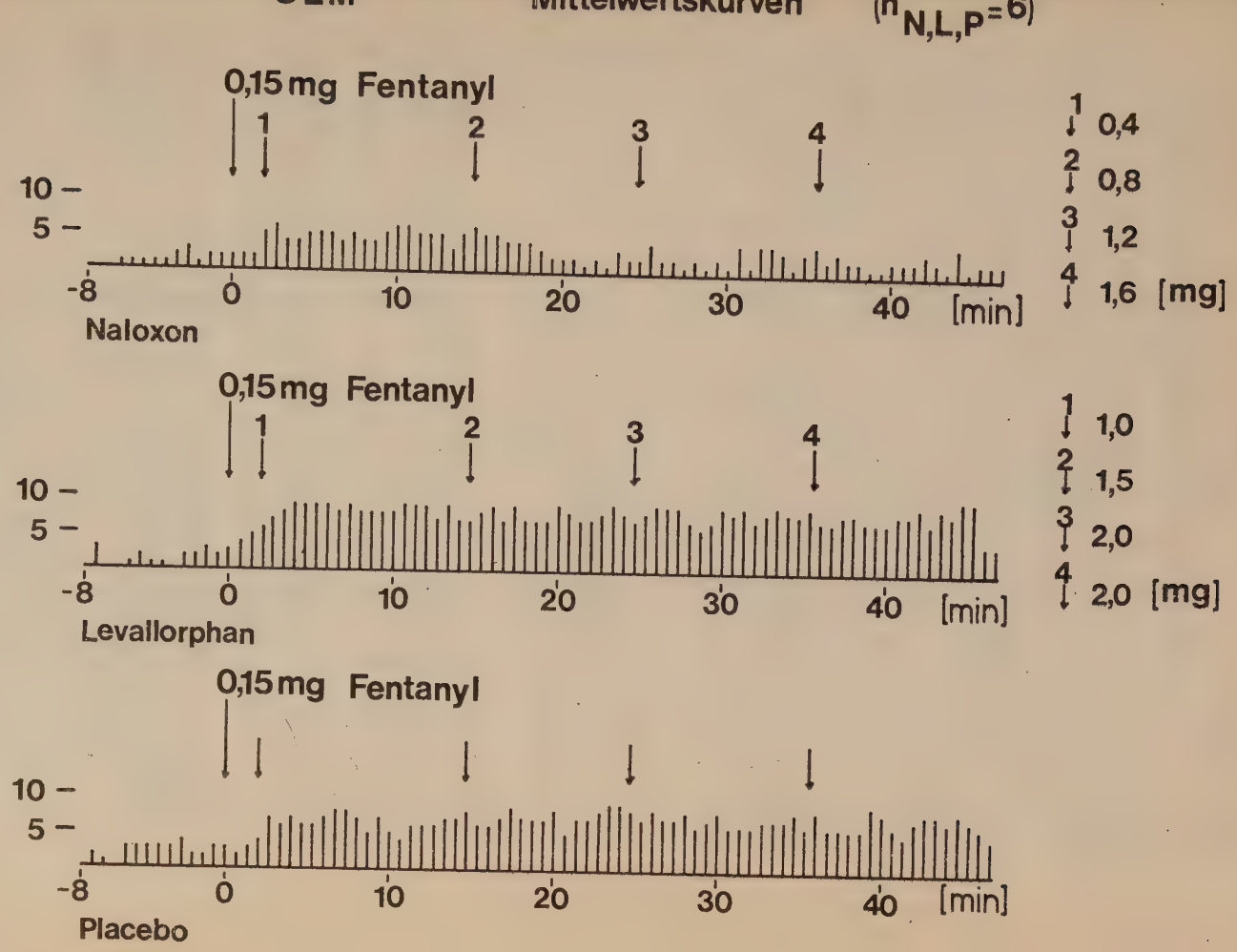


Abbildung 27

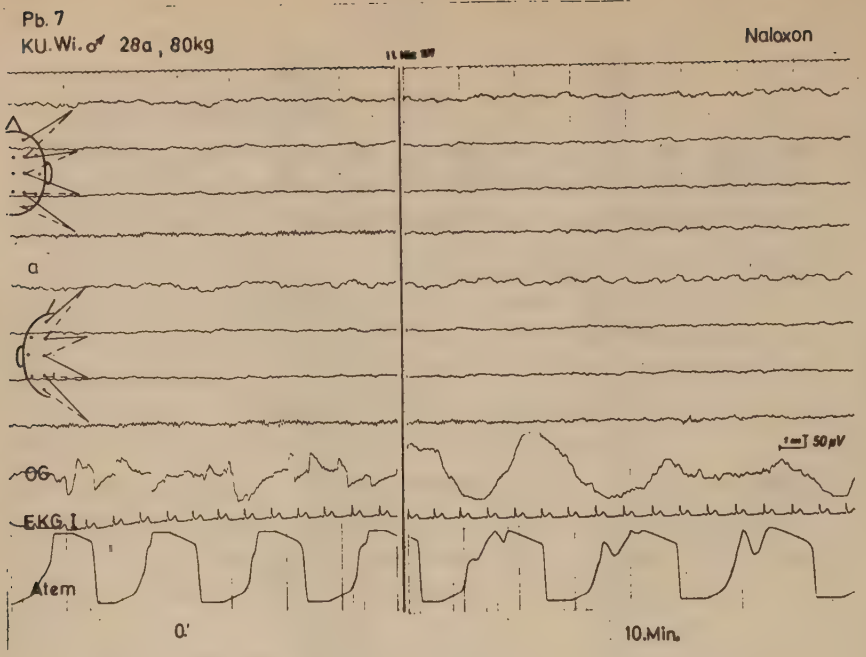


Abbildung 27a

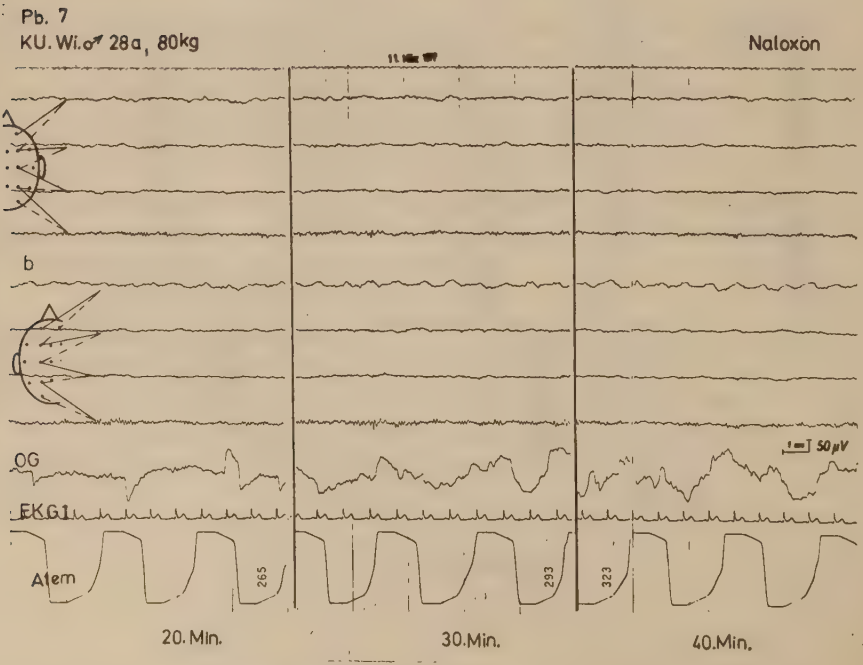


Abbildung 27b

5. Typische EEG und Okulogramme Abbildung 27a-f

Abb. 27a,b KU. Wi.; Pb_7, Naloxon

0.te Minute: Normales Ausgangsverhalten mit spindeliger, etwas unregelmäßiger 9-10/sec-Tätigkeit von 20-30 Mikrovolt. Im Okulogramm (OG) rasche Bulbusbewegungen des Wachzustandes. Im EKG I Sinusrhythmus mit geringen respiratorischen Frequenzschwankungen von 57-66. Im Pneumotachogramm regelmäßige,tiefe Atmung, 16/min.

10. Minute: Wechselnde Aktivität mit spärlichen 9/sec-Serien und diffusen 5-7/sec-Wellen, entsprechend EEG-Stadium A_2, Vigilanzschwankungen. Im OG pendelförmige, langsame Bulbusbewegungen. Im EKG Herzfrequenz unverändert. Im Pneumotachogramm langsamere, tiefe Atmung 12/min.

Abb. 27b, Fortsetzung von 27a

20. Minute: Im EEG wechselnde Tätigkeit mit 9/sec-Serien und unterlagerter, diffuser 5-7/sec-Tätigkeit entsprechend Stadium A_1; wechselnde Vigilanzschwankungen. Im OG einzelne rasche Bulbusbewegungen des Wachzustandes. Im EKG Herzfrequenz ca. 70. Atmung beschleunigt, 18/min.

30. Minute: Im EEG wechselnde 9/sec-Tätigkeit mit unterlagerten 5-6/sec-Wellen, entsprechend Stadium A_1; geringe Vigilanzschwankungen. Im OG einzelne rasche und langsame Bulbusbewegungen. Herzfrequenz 64, Atemfrequenz 18/min.

40. Minute: Im EEG niedrigere Alphatätigkeit, Stadium A_1; geringe Vigilanzschwankungen. Im OG langsame und einzelne rasche Bulbusbewegungen, Herzfrequenz 68, Atem 18/min.

Die Kurve zeigt nach der Kombination von Fentanyl mit Naloxon nur in den ersten 10 Minuten deutlichere Vigilanzschwankungen mit Übergehen in flüchtige Schläfrigkeitsstadien.

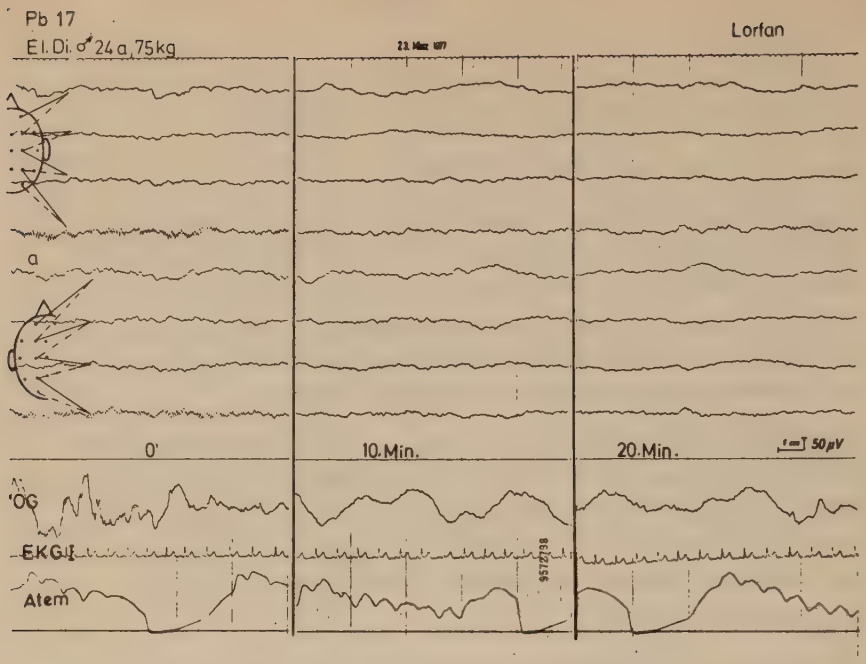


Abbildung 27c

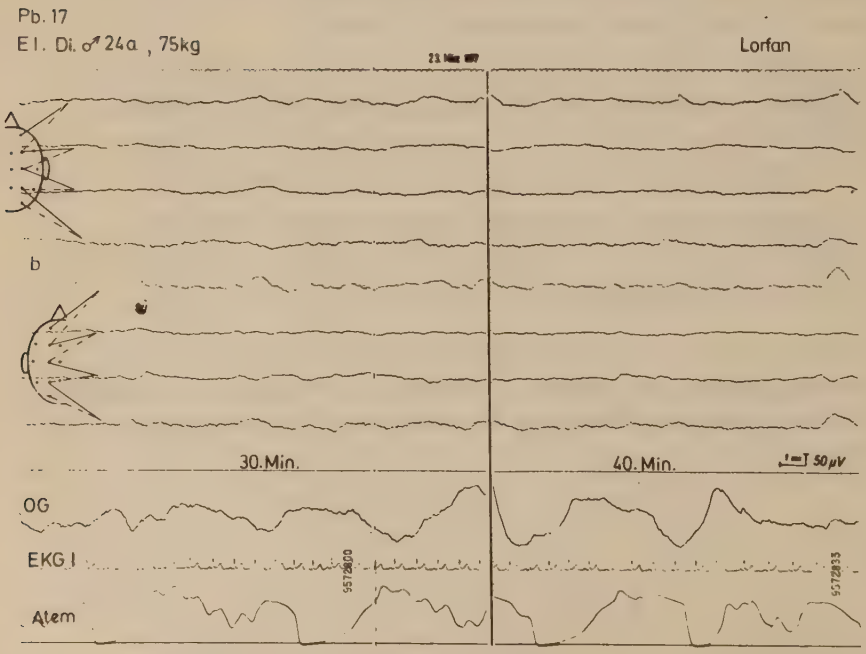


Abbildung 27d

Abb. 27c,d EI. Di.; Pb_{17}, Levallorphan

0.te Minute: Ausgangsverhalten mit spindeliger 11/sec-Tätigkeit, 20-40 Mikrovolt. Unterlagert diffuse 6-7/sec-Wellen. Im OG rasche Bulbusbewegungen des Wachzustandes. Im EKG I Sinusrhythmus mit respiratorischen Frequenzschwankungen zwischen 74 bis 85/min. Im Pneumotachogramm Atemfrequenz von 10/min.

10. Minute: Im EEG gemischt, langsame 5-7/sec und spärliche, raschere, niedrige 11/sec-Tätigkeit, entsprechend Stadium B_0; Schläfrigkeitsstadien. Im OG langsame, pendelförmige Bulbusbewegungen. Im EKG Herzfrequenz 78, Atmung flach, 7/min.

20. Minute: EEG unverändert, Stadium B_0. OG mit langsamen Bulbusbewegungen, Herzfrequenz 75, Atem langsam, etwas Tiefer 6-7/min.

Abb. 27d, Fortsetzung von 27c

30. Minute: EEG unverändert, Stadium B_0; anhaltendes Schläfrigkeitsstadium. Im OG langsame, pendelförmige Bulbusbewegungen. Im EKG langsame Herzfrequenz von 78, Atem 8/min.

40. Minute: EEG unverändert Stadium B_0. Im OG langsame, pendelförmige Bulbusbewegungen. Im EKG Herzfrequenz mit respiratorischen Schwankungen von 62 bis 85, Atem 11/min.

Die Kombination von Fentanyl mit Levallorphan erbringt relativ langanhaltende, ziemlich gleichförmige Schläfrigkeitsstadien.

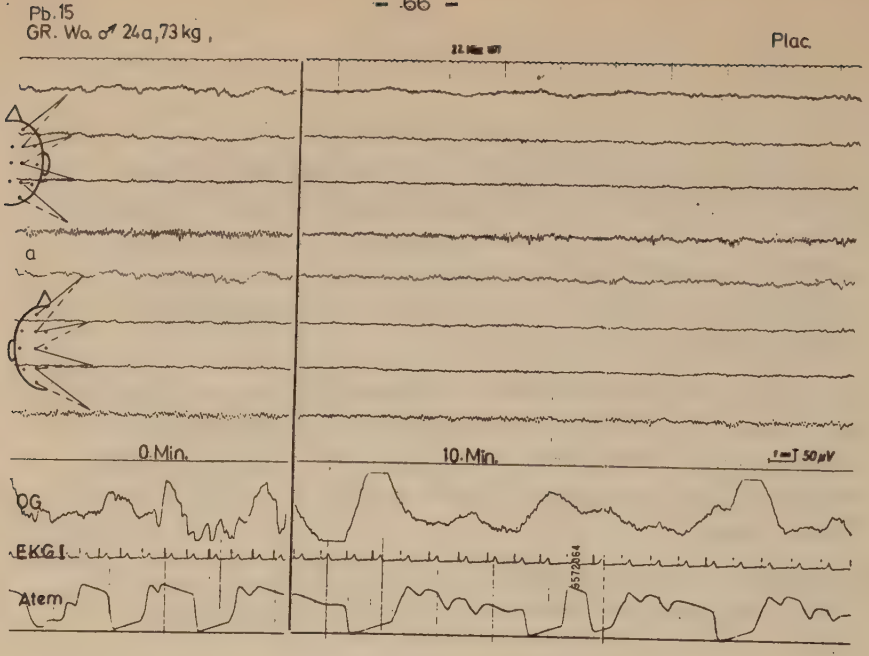


Abbildung 27e

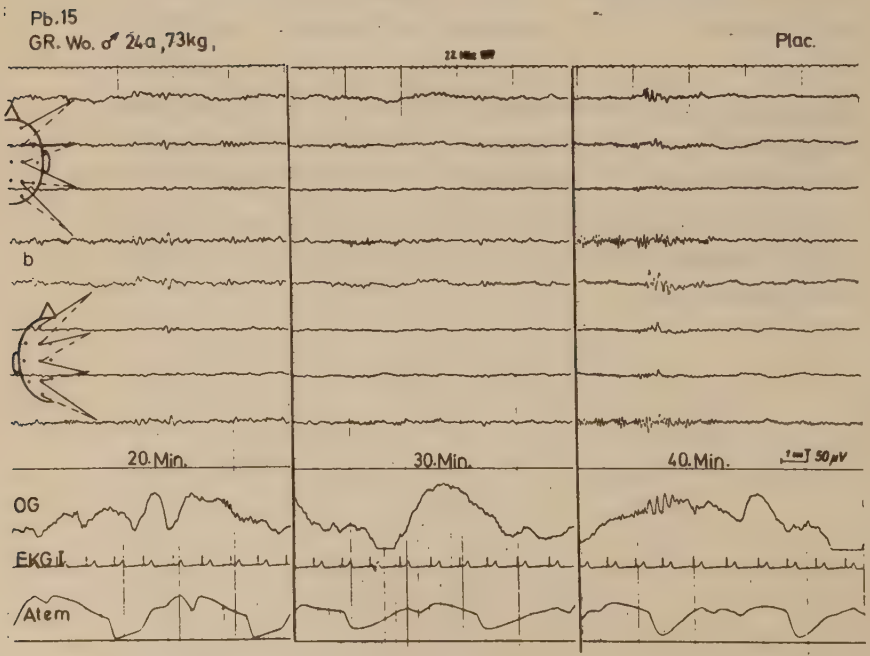


Abbildung 27f

Abb. 27e,f GR. Wo.; Pb_{15}, Placebo

0. Minute: Ausgangsverhalten mit spindeliger 9-10/sec-Tätigkeit von 30-40 Mikrovolt. Im OG rasche Bulbusbewegungen des Wachzustandes. Im EKG I Herzfrequenz 75. Im Pneumotachogramm Atemfrequenz 20/min.

10. Minute: Im EEG niedrigere 10/sec-Tätigkeit mit unterlagerten 4-5/sec-Wellen, entsprechend Stadium A_0, Wachzustand, mit verringerter Aufmerksamkeitsspannung. Im OG langsame, pendelförmige Bulbusbewegungen. Im EKG Herzfrequenz bis auf 60 verlangsamt. Atmung verlangsamt bis auf 10/min.

Abb. 27f, Fortsetzung von 27e

20. Minute: Im EEG zeitweilig diffuse 6-5/sec und höhere 4/sec-Tätigkeit, einzelne höhere 4/sec-Wellen im hinteren Vertexbereich, entsprechend Stadium A_2/B_1. Im OG langsame Bulbusbewegungen. Im EKG Herzfrequenz auf 56 verlangsamt. Atmung 12/min.

30. Minute: Spärliche 10/sec-Tätigkeit, diffuse 4-5/sec-Tätigkeit, entsprechend Stadium A_2. Im OG langsame Bulbusbewegungen. Im EKG Herzfrequenz 57. Atmung flacher, 13/min.

40. Minute: Im EEG zeitweilig höhere 9/sec-Tätigkeit mit Übergängen in diffuse 4-6/sec-Tätigkeit; bei diesem Wechsel einzelne, aktivierte, bilaterale, höhere 4/sec-Gruppen, entsprechend Stadium A_2. Im OG einzelne langsame Bulbusbewegungen. Im EKG Herzfrequenz 53, Atem flach, 12/min.

Nach Fentanyl und Placebo treten länger anhaltende, wechselnde Schläfrigkeitsstadien auf.

Konzentrationsleistungsdifferenzen

Mittelwerte

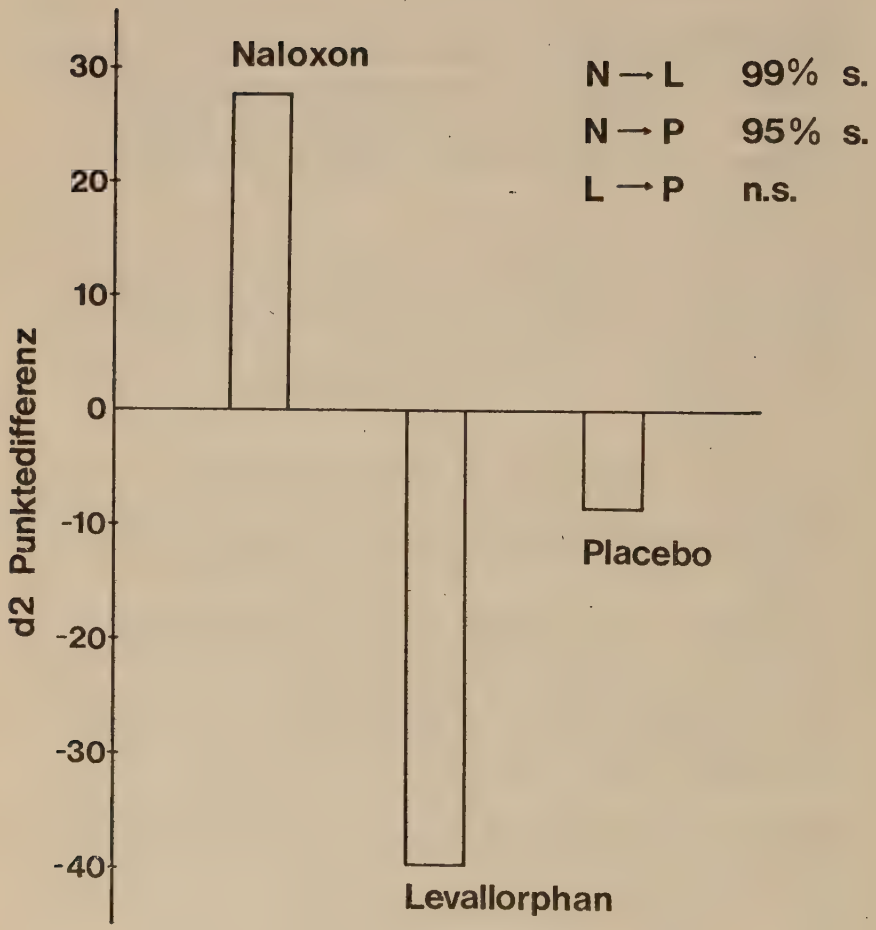


Abbildung 28

6. Psychologie

a) Konzentrationsleistung

Während sich die Probanden mit Naloxon um durchschnittlich 27,67 Punkte verbessern, fallen diejenigen mit Levallorphan um 39,5 und die mit Placebo um 8,67 Punkte in ihrer Leistung ab. Verglichen wird die Testleistung vor und nach dem medizinischen Experiment.

Signifikante Unterschiede:

Der H-Wert ist auf dem 1% Niveau signifikant.
Dunns II: Naloxon unterscheidet sich von Levallorphan auf dem 1% Niveau und von Placebo auf dem 5% Niveau signifikant. Levallorphan und Placebo unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

Einzelwerte siehe Tabelle 49.

b) Befindlichkeit

Die Probanden zeigen bei allen drei Substanzen eine Verschlechterung ihres subjektiven Befindens. Bei Naloxon verschlechtern sie sich um durchschnittlich 6,17, bei Levallorphan um 3,17 und bei Placebo um 1,67 Punkte.

Diese Unterschiede bei den drei Substanzen sind zu gering um statistisch signifikant zu sein.

Einzelwerte siehe Tabelle 49.

C DISKUSSION

1. pCO_2

Die drei Substanzen unterscheiden sich in ihrer Wirkung zunächst nicht signifikant voneinander. Bei Naloxon zeigt sich ein geringer Anstieg des pCO_2, der sich aber bald bei einem Wert von 41,1 mmHg einpendel. Signifikant davon unterscheidet sich Levallorphan, wo der Anstieg länger und größer ist und bis zum Untersuchungsende auf einem signifikant höherem Wert (44,3 mmHg) bleibt.
Placebo und Naloxon unterscheiden sich nur in der 8. Minute signifikant. Der stetige Abfall des pCO_2 in der Placebokurve läßt danach keine Unterschiede zu Naloxon zu. Gegen Versuchsende zeigen sich dafür aber signifikante Differenzen zu Levallorphan.
Naloxon bewirkt als Antidot auf Fentanyl einen geringeren Anstieg des pCO_2 als Levallorphan, diese Aussage ist statistisch gesichert (5% Niveau).
Es zeigt nur die jeweils erste Dosis einen Effekt, d.h. weder eine zweite Dosis noch eine Dosissteigerung kann den pCO_2 dann noch beeinflussen.

2. pO_2

Ca. ein bis zwei Minuten nach der ersten Injektion des Antidots setzt die Wirkung auf den pO_2, der durch Fentanyl gesenkt wurde, ein. Entscheidend scheint hierbei nur die erste Dosis (0,4 mg Naloxon oder 1,0 mg Levallorphan) zu sein. Bei der zweiten Dosis (0,8 mg Naloxon oder 1,5 mg Levallorphan) zeigt sich nur noch eine ganz geringe Steigerung des pO_2. Weitere Dosen und ihre Steigerung haben keinen Einfluß mehr auf den Kurvenverlauf.
Die Analyse nach Dunns II erlaubt den Schluß, daß sich Naloxon und Levallorphan bezüglich ihrer Wirkung auf den pO_2 nach vorheriger Gabe von Fentanyl bis zur 12. Minute nicht signifikant unterscheiden. Nach diesem Zeitpunkt bewirkt Naloxon einen deutlich besseren, d.h. höheren pO_2

als Levallorphan (signifikant auf dem 5% Niveau).
Der Unterschied zwischen Naloxon und Placebo ist über die gesamte Versuchsdauer bezüglich ihrer Wirkung auf den pO_2 signifikant. Bis zur 19. Minute hat Naloxon gegenüber dem unbeeinflußten Abbau von Fentanyl durch Placebo einen auf dem 1% Niveau signifikant besseren Wirkungsgrad, dieser hält über den gesamten Untersuchungszeitraum an. Dieses Antidot ist dem natürlichen Fentanylabbau auch nach der 19. Minute noch überlegen (signifikant auf dem 5% Niveau). Zwischen Placebo und Levallorphan ligt kein signifikanter Unterschied vor. Es zeigt sich zwar eine deutliche Verbesserung der pO_2-Werte unmittelbar nach der ersten Gabe von Levallorphan, dieser Normalisierungsbeginn führt aber nicht zu einer Rückkehr auf die Ausgangswerte, wie es bei Naloxon der Fall ist. Die Kurven von Levallorphan und Placebo verlaufen ab der 19. Minute nahezu identisch. Dies bedeutet eine signifikante Überlegenheit des Naloxon gegenüber dem Levallorphan.

3. O_2-Sättigung

Obwohl die O_2-Sättigung ein komplexes Maß ist, das von verschiedenen Parametern bestimmt wird, sollte sie dennoch in die Diskussion einbezogen werden.
Die Wirkung von Naloxon und Levallorphan tritt 2 Minuten nach der Injektion ein. Bei Placebo wird die Veränderung durch Fentanyl ab der 3. Minute rückgängig gemacht. Dosissteigerungen und erneute Dosisgaben zeigen keinerlei Wirkungen.
Naloxon unterscheidet sich in seiner Wirksamkeit (schnelleres Einsetzen der Wirkung und höherer Wirkungsgrad) von Levallorphan und Placebo durchwegs auf dem 1% Niveau statistisch gesichert. Zwischen Levallorphan und Placebo gibt es keine signifikanten Unterschiede.

4. pH

Die bei allen Probanden zu beobachtende Acidose ist teil-

weise methodisch bedingt. Die Erfassung relativer Variationen ist aber dennoch möglich.
Die drei Substanzen unterscheiden sich bezüglich ihrer Wirkung auf den pH im H-Test nicht.
Durch die Gabe von Fentanyl fällt der pH in Relation zur relativen Hypoxie und Hyperkapnie ins Saure ab. Die Antidote verlangsamen gegenüber Placebo diesen Abfall unterschiedlich, weil sie ja auch auf die Blutgase eine verschiedene Wirkung haben. Bei Naloxon fällt der pH am geringsten ab, bei Placebo am stärksten. Naloxon unterscheidet sich signifikant von Levallorphan und Placebo. Wirksam ist jeweils nur die erste Dosis.
Die Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß Naloxon dem Absinken des pH signifikant stärker entgegenwirkt als Levallorphan. Es ist auch dem physiologischen Abbau überlegen.

5. Bikarbonat

Durch die Gabe von Fentanyl wird das Bikarbonat nicht beeinflußt. Der Grund liegt zum einen in der Pufferfähigkeit des Blutes (Kohlensäure-Alkalikarbonatpuffer, Oxyhämoglobin-Hämoglobin-System, Hämoglobin-Plasmaeiweißpuffer und Phosphatpuffer) und zum anderen darin, daß Lunge und Niere durch Veränderung der Ausscheidungsgröße saurer Valenzen das Säure-Basen-Verhältnis beeinflussen können. Die Antidote können aus diesen Gründen keine Wirkung zeigen. Die drei Substanzen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

6. Basenüberschuß

Aus obigen Gründen ändert sich auch der Basenüberschuß nur unwesentlich. Naloxon sheint jedoch stabilisierend zu wirken. Bei Levallorphan und Placebo zeigen sich größere Schwankungen. Statistisch unterscheiden sich die drei Substanzen in ihrer Wirkung nicht.

7. Blutdruck

Der Blutdruck scheint durch die Fentanyldosis von 0,15 mg i.v. nicht beeinflußt zu werden. Die zirkulatorischen Effekte von Naloxon (und Fentanyl) sind als unbedeutend beschrieben worden (4, 9, 16, 18, 42). Zwischen den einzelnen Substanzen liegen keine statistischen Unterschiede vor.

8. Herzfrequenz

Fentanyl scheint einen Anstieg der Herzfrequenz auszulösen. Ihm wirken die Antidote nach kurzer Latenzzeit entgegen. Naloxon ist dabei Levallorphan und dem physiologischen Abbau signifikant überlegen. Zu berücksichtigen ist hier aber, daß die Probanden mit Placebo einen signifikant höheren Ausgangswert als die mit Naloxon hatten. Gründe dafür dürften Aufregung und Blutgasunterschiede sein. Je größer Hypoxie und Hperkapnie sind, desto höher wird die Herzfrequenz. Die zweite und gesteigerte Dosis der beiden Antidote scheint die nach der ersten Dosis unter den Ausgangswert abgesunkene Frequenz wieder anzuheben, was sich auch nach der dritten und vierten Dosis zeigt. Dieses Phänomen kann damit erklärt werden, daß die Injektionen der Pharmaka für den Probanden nicht ganz unbemerkt erfolgten und sich hier eine Reaktion auf die Manipulationen am Probanden zeigt. Ab der 39. Minute unterscheiden sich die Testsubstanzen in ihrer Wirkung nicht mehr signifikant.

9. Atemfrequenz

Die Fentanylgabe von 0,15 mg i.v. ruft eine deutliche Atemdepression hervor. Die zwei Minuten später gegebenen Dosen von Naloxon und Levallorphan antagonisieren diese Depression sofort. Eine weitere Anhebung der Frequenz findet in der 17. Minute bei der zweiten Antidotgabe statt. Die 3. und 4. Injektion verändert den Verlauf der Naloxon-

und Levallorphan-Kurve nicht mehr wesentlich.
Naloxon unterscheidet sich in der 6. Minute signifikant von Levallorphan und Placebo. Zu diesem Zeitpunkt liegt die Naloxonkurve den Ausgangswerten schon deutlich näher als die Levallorphankurve. Ab der 18. Minute laufen die Kurven von Levallorphan und Placebo nahezu identisch. Naloxon bewirkt also eine schnellere und wirksamere Antagonisierung der fentanylbedingten Atemdepression als Levallorphan. Diese Aussage ist aber statistisch nicht gesichert.
Naloxon hebt bekanntlich die morphiumbedingte Atemdepression auf, es besitzt beim Erwachsenen und auch beim Neugeborenen keine eigenen respiratorischen Nebenwirkungen (3, 4, 14, 18, 20,22). FOLDES hat nachgewiesen, daß nach Oxymorphongabe Naloxon die Atemfunktion besser als Levallorphan (das selbst eine Atemdepression hervorruft) unterstützt (14, 18, 20, 22). Diese Befunde sind auch bei Neugeborenen, deren Mütter vor der Entbindung ein Analgetikum erhielten, erhoben worden (15, 23), es sind hier wegen der Gefahr einer Acidose beim Kind aber relativ höhere Dosen des Antagonisten anzuwenden (8). Naloxon wirkt nicht nur auf tiefe, durch hohe Dosen von Analgetika ausgelöste Atemdepressionen, sondern auch auf leichte Formen (18, 31).

10. EEG und Okulogramm

Den Erwartungen gemäß hat Naloxon den sedierenden Fentanyleffekt verringert, Levallorphan hat ihn dagegen verstärkt. Fentanyl ruft eine langanhaltende Verringerung der Aufmerksamkeitsspannung hervor, Naloxon kompensiert dies. Levallorphan bewirkt dagegen eine stärkere Reduktion der Vigilanz.
Diese EEG-Ergebnisse finden sich auf dem Okulogramm wieder. Die Fentanylgabe ruft eine Verminderung der raschen Augenbewegungen hervor, was durch Levallorphangabe nicht aufgehoben wird, im Gegenteil die raschen Augenbewegungen nehmen

dort noch stärker ab. Naloxon läßt schon ab der ersten Injektion und weiter ab der zweiten zur Ausgangslage zurückkehren.

11. Befindlichkeit

Psychisch fühlten sich alle Probanden nach dem medizinischen Experiment schlechter als zuvor. Die dabei auftretenden, aber nicht signifikanten Unterschiede bei den drei Substanzen dürften auf einer unterschiedlichen Sedierung während des Experiments beruhen. Naloxon hob die Wirkung von Fentanyl am raschesten auf, damit empfanden die Probanden die Länge des Versuches (52 Minuten) als unangenehmer als die Pbn mit Levallorphan, bei denen die Dauer der Sedierung länger war. Bei Placebo hielt die Fentanylwirkung noch etwas länger an, daher zeigt sich hier ein etwas besseres Befinden am Ende des Versuches. Sowohl die EEG-Ergebnisse als auch die verbalen Äußerungen der Pbn nach dem Versuch bestätigen dies. Alle empfanden den Fentanyleffekt als angenehm. Dieses Gefühl wurde durch die Antidote aufgehoben. Bei Placebo hielt das Wohlbefinden daher am längsten an.
In seiner Studie findet EVANS (14) keine Änderungen psychologischer Parameter, weder nach Naloxon, noch nach Levallorphan. Dies bestätigt in etwa die Ergebnisse in dem Befindlichkeitstest.

12. Konzentrationsleistung

Eine unterschiedliche Wirkung der drei Testsubstanzen zeigt sich sehr deutlich in der Konzentrationsleistung. Bei Naloxon erfolgt eine so deutliche Erhöhung der Leistung, daß dies mit dem reinen Übungseffekt allein nicht zu erklären ist. Naloxon unterscheidet sich von den beiden anderen Substanzen signifikant. Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen von HEISTERKAMP und JOHNSTONE (27, 30) überein. Die Autoren beschreiben, daß ihre Probanden nach Naloxongabe munterer sind, gerne aufstehen möchten

und sogar Hunger haben, d.h. Verhalten zeigen, das als positiv stimmulierend einzuordnen ist. Ähnliches ist auch bei Neugeborenen nach vorheriger Meperidingabe der Mutter beschrieben (8).
Die starke Verschlechterung bei Levallorphan gegenüber dem Ausgangswert läßt den Schluß zu, daß dieses Antidot den Wachheitsgrad der Probanden stark beeinträchtigt, auch dann noch, wenn es keine anderen physiologischen Veränderungen mehr hervorruft. Dieses Ergebnis wird durch die EEG-Befunde unterstützt, dort zeigt sich ebenfalls ein kumulativer Effekt von Fentanyl und Levallorphan. Bei Placebo ist die Fentanylwirkung bezüglich dieses Parameters am Ende des Beobachtungszeitraumes noch nicht ganz abgeklungen. Die Probanden sind in ihrem Konzentrationsvermögen noch eingeschränkt, ihre Leistung ist deshalb noch vermindert. Die Befunde stehen im Widerspruch zu JASINSKI (28, 38) der einen sedativen Effekt bei Naloxon gefunden hat. Wie LASAGNA (35) und HATANO (26) kann man davon ausgehen, daß bei wachen Probanden Naloxon keinerlei psychomimetischen oder sedativen Einfluß hat, wie man es bei anderen N-allyl-Derivaten findet.

13. Brechreiz und Erbrechen

Diese Parameter wurden in der vorliegenden Studie zwar nicht ausdrücklich untersucht, aber bei keinem der Probanden festgestellt. In der Literatur sind solche Erscheinungen beschrieben und auf Naloxon zurückgeführt worden (37). In einem solchen Fall wäre die Gabe dieses Antagonisten beim Komazustand eine Kontraindikation (wegen der Gefahr einer Aspiration des Erbrochenen). HASBROUCK (18) ist der Meinung, daß Naloxon keine Übelkeit verursacht. Dem stimmen FOLDES und HATANO (19, 26) zu.
Die Arbeitsprotokolle von Autoren, die einen durch Naloxon verursachten Brechreiz beschreiben, müssen noch ganz genau analysiert werden. Es sind nämlich noch mehrere andere

Ätiologien denkbar wie:
- das verabreichte Morphium selbst,
- das Prostigmin zur Antagonisierung der Muskelrelaxan - tien (d-Tubo),
- der Reiz des Intubationskatheters und
- die Hypoxie und Hyperkapnie.

D ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Studie wurde nach den Bedingungen eines Doppelblindversuches und nach dem Modell einer an die Klinik angepaßten Situation durchgeführt.
Es wurde die Wirkung von Levallorphan und Naloxon bezüglich einiger nach vorheriger Fentanylgabe geänderter Parameter bei freiwilligen, aufgeklärten und mit den Versuchsbedingungen einverstandenen Probanden untersucht.
Nach Gabe von 0,15 mg Fentanyl wurden entweder Naloxon oder Levallorphan oder Placebo mehrmals und in gesteigerten Dosen in gleichen Zeitabschnitten an jeweils 6 Probanden verabreicht.
Es zeigte sich, daß Naloxon in seiner Wirkung als Antidot auf pO_2, pCO_2, O_2-Sättigung, pH, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Konzentrationsleistung dem Levallorphan überlegen ist und zwar im Sinne einer schnelleren und effektiveren Rückführung der fentanylbedingt veränderten Werte auf die Ausgangswerte. Bezüglich ihrer Wirksamkeit auf Blutdruck, Bikarbonat und Basenüberschuß unterscheiden sich Naloxon und Levallorphan nicht voneinander. Zu berücksichtigen ist hier aber, daß diese Parameter durch die Fentanylgabe nicht verändert wurden.
Der Grund dafür, daß sich Levallorphan und Placebo nicht unterscheiden, dürfte in der kleinen Fentanyldosis zu suchen sein. Der physiologische Abbau setzt gleichzeitig mit der Levallorphangabe ein und ist etwa gleich groß wie deren Antidotwirkung. Eine kumulative Wirkung trat nicht ein, daher zeigen sich zwischen diesen beiden Substanzen keine signifikanten Differenzen.
Naloxon bewirkt im Vergleich zu Levallorphan und Placebo, daß die Probanden psychisch wacher sind, EEG, Okulogramm und Konzentrationsleistung verdeutlichen dies. Die fentanylbedingten Veränderungen der Blutgase normalisieren sich nach Naloxongabe rascher. Nachdem Naloxon die Einstellung der einzelnen Parameter bewirkt hat, rufen erneute

und gesteigerte Dosen keine neuen Wirkungen, auch keine Nebenwirkungen, mehr hervor. Dies gilt auch für Levallorphan mit der Ausnahme der unerwünschten sedierenden Wirkung auf den Wachheitsgrad der Probanden.
Die aus der Untersuchung gezogenen Schlüsse stimmen mit jenen der Literatur überein. Sie zeigen die Überlegenheit von Naloxon gegenüber Levallorphan sowohl bezüglich der Atemfunktion als auch EEG und Konzentrationsleistung.
Bei Vorliegen einer Atemdepression unbekannter Genese (Morphinomimetika, Barbiturate, Hirnschädigungen usw.) kann man Naloxon sowohl zu einem diagnostischen als auch zu einem therapeutischen Zweck geben. Es besteht dabei nicht die Gefahr der Verschlechterung der bestehenden Atemdepression, auch sind keine psychischen Veränderungen oder andere sedative Effekte zu erwarten. Dies ist von sehr großem Vorteil gegenüber Levallorphan (28, 33, 38, 40), das ohne vorherige Gabe von Morphinomimetika den Zustand verschlechtert (20, 28).
In Anlehnung an die Meinung von FOLDES (22) ist in der Klinik der Gebrauch von Antagonisten mit agonistischen Eigenschaften zur Reversion einer vermutlich durch Morphinomimetika bedingten Atemdepression auch nach den hier vorliegenden Ergebnissen nicht zulässig.
Die Gefahr einer postoperativen Atemdepression, verbunden mit dem Fehlen eines spezifischen und sicheren Opiatantagonisten hatte in der Anästhesie den Gebrauch hochwirksamer Analgetika begrenzt, da sogar geringe Fentanyldosen zu einer respiratorischen Insuffizienzbehandlung führen können (1). Eine sofortige postoperative respiratorische Insuffizienz muß rasch erkannt und behandelt werden. Zahlreiche Faktoren sind damit verbunden: Pharmaka (Opiate, Relaxantien, Barbiturate usw.), Adipositas, Wundschmerzen u.a.m. Da Naloxon nur die wünschenswerten Eigenschaften eines Antagonisten besitzt hat es sich als ideales Antidot in der Klinik erwiesen (27, 28).
Auf einer mg/kg Körpergewicht Basis ist Naloxon in seiner

antagonistischen Wirkung auf opiatbedingte Atemdepression sechsmal stärker als Levallorphan (18, 28). Das mit radioimmunologischen Mthoden gemessene hohe Hirn/Serum Verhältnis erklärt die Wirkungskraft des Naloxon. Es zeigt sich ein schneller und steiler Abfall der Konzentration im Gehirn und damit auch eine kurzanhaltende Wirkungsdauer (6). Da das Analgetikum eine längere Halbwertszeit als das Antidot besitzen kann, besteht die Gefahr einer späteren erneuten Depression der Atmung, wenn Naloxon nur in einer einzelnen Injektion gegeben wird (37, 38). Aus diesem Grund werden mehrere Anwendungsmöglichkeiten für Naloxon beschrieben (30) z.B. wiederholte i.v. Gaben, Infusion, i.v. und i.m. Kombination.
Obwohl Naloxon als reiner Antagonist der Atemdepression ohne Wirkung auf die morphiumbedingte analgetische Komponente beschrieben worden ist (25), sollte man bei der Verwendung dieses Antagonisten trotzdem auf das Fortbestehen der postoperativen Analgesie achten.
Am Ende einer Narkose sollte größte Sicherheit für den Patienten gewährleistet sein. In diesem Sinne ist vor allem eine dauerhafte Aufhebung der Atemdepression ohne gleichzeitige Sedierung und psychomimetische Veränderung erwünscht. Da der Gebrauch von Antagonisten mit agonistischen Eigenschaften dazu als nicht gerechtfertigt erscheint, dürfte sich Naloxon gegenüber Levallorphan im klinischen Gebrauch durchsetzen.

IV. DIE WIRKUNG VON 4 mg NALOXON
(eine Einzelfallstudie)

A Methode

1. Pharmakologie

Verwendet wurde nur Naloxon (siehe Seite 5).

2. Versuchsperson

Die eine untersuchte Versuchsperson (23 Jahre, 85 kg und 196 cm) stellte sich freiwillig gegen Honorierung und nach Aufklärung über den Charakter des Experiments zur Verfügung. Alle weiteren Bedingungen entsprachen denen der vorigen Studien (siehe Seite 5f).

3. Versuchsanordnung

Wie bei den anderen Studien (siehe Seite 6).

4. Versuchsdurchführung

Entsprechend den anderen Studien (siehe Seite 6ff).

5. Versuchsplan

a) vor und nach dem medizinischen Versuch Testung mit Bf-S' und d2.
b) Anlegen der Blutdruckmanschette und der Kanülen.
c) 6 Minuten Ruhe -EEG und -EKG, dabei Entnahme von arteriellem Blut und RR zur Leerwertbestimmung, weiterhin permanente Aufzeichnung mit dem Schreiber.
d) Zum Zeitpunkt t=0 : 4,0 mg Naloxon innerhalb 15 Sekunden i.v.
e) Blutentnahme zur Blutgasanalyse und RR jeweils in der 1., 2., 3., 4., 5., 7., 9., 12., 15., 20., 25., 30., 37. und 45. Minute nach t=0.

6. Definition der Meßgrößen

Es wurden die gleichen Meßgrößen wie in den vorherigen

Studien verwendet (siehe Seite 8ff).

7. Meßgeräte

Die Meßgeräte entsprachen denen der anderen Studien (siehe Seite 15).

8. Statistik

Da es sich hier um eine Einzelfallstudie handelt, kann keine Statistik angewendet werden.

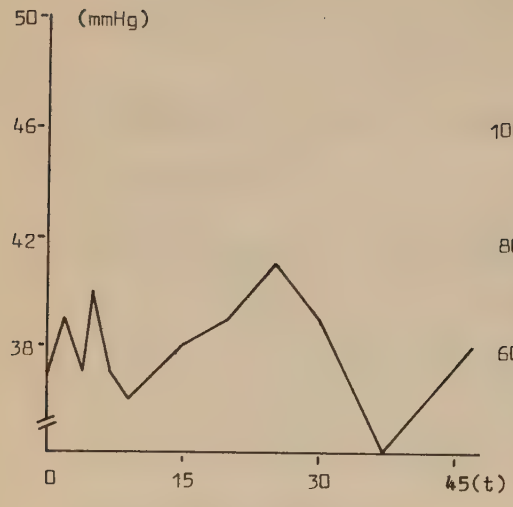


Abb. 29: pCO_2

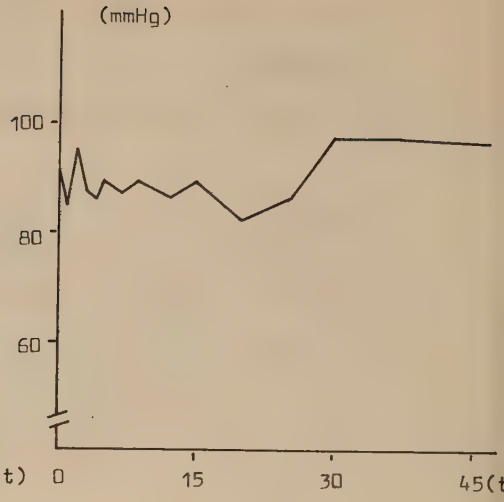


Abb. 30: pO_2

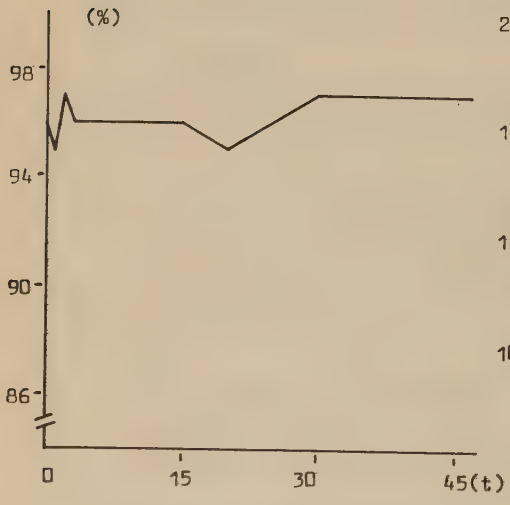


Abb. 31: O_2-Sättigung

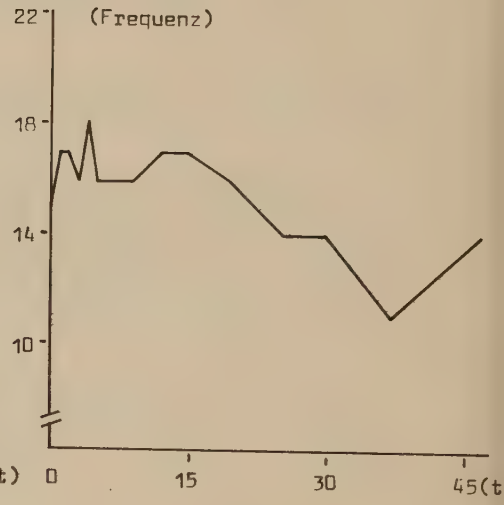


Abb. 32: Atemfrequenz

Bei t = 0 : 4,0 mg Naloxon i.v.

B ERGEBNISSE

1. Blutgase Tabelle 50

Der pCO_2 zeigt nur geringe Schwankungen um den physiologischen Mittelwert von 39 mmHg, die in den ersten 5 Minuten etwas häufiger sind (Abb. 29).

Der pO_2 schwankt in den ersten 5 Minuten zwischen 93 und 85 mmHg, sinkt dann in der 20. Minute auf 83 mmHg ab und bleibt dann bei 91 mmHg (Abb. 30).

Die O_2-Sättigung schwankt in den ersten Minuten zwischen 97 und 95%, pendelt sich dann auf 96% ein und bleibt dort (Abb. 31).

Das Bikarbonat pendelt in den ersten 5 Minuten bei 19 mmol/l etwas stärker, bleibt dann aber bei diesem Wert in etwa konstant (Abb. 34).

Der pH des Blutes fällt in der ersten Minute von 7,31 auf 7,27 ab, steigt dann auf 7,32 in der zweiten Minute an, pendelt danach um den Wert 7,31, erreicht in der 9. Minute 7,34, sinkt bis zur 20. Minute wieder auf 7,30 ab und steigt bis zur 37. Minute langsam auf 7,35 an. Am Versuchsende in der 47. Minute liegt der Wert bei 7,34 (Abb. 33).

Der Basenüberschuß zeigt in den ersten zehn Minuten starke Schwankungen um -7 mit den Extrema -5 und -9, sinkt dann bis zur 25. Minute auf -4 ab und bleibt in der 45. Minute bei -5 (Abb. 35).

2. Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz Tabelle 50

Der systolische RR sinkt in den ersten vier Minuten von 105 auf 100 mmHg ab und bleibt dann bei diesem Wert konstant.

Der diastolische RR steigt bis zur 7. Minute von 60 auf 70 mmHg, sinkt in der 20. Minute von 70 auf 65 mmHg und bleibt konstant bei diesem Wert.

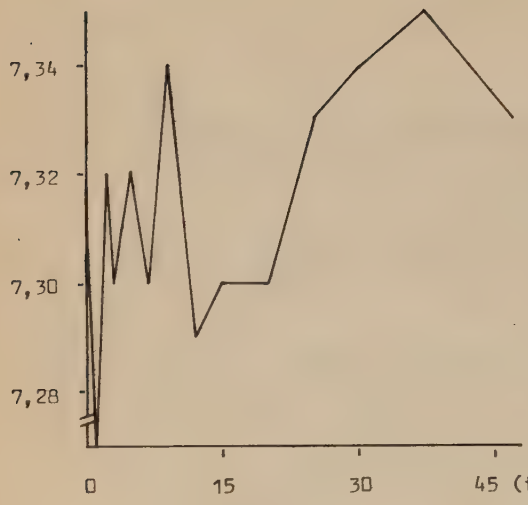


Abb. 33: pH

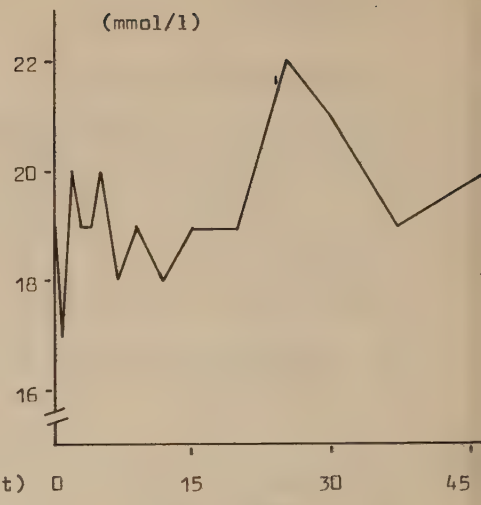


Abb. 34: Bikarbonat

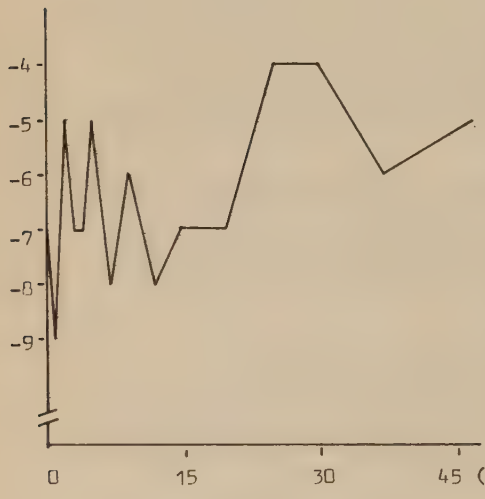


Abb. 35: Basenüberschuß

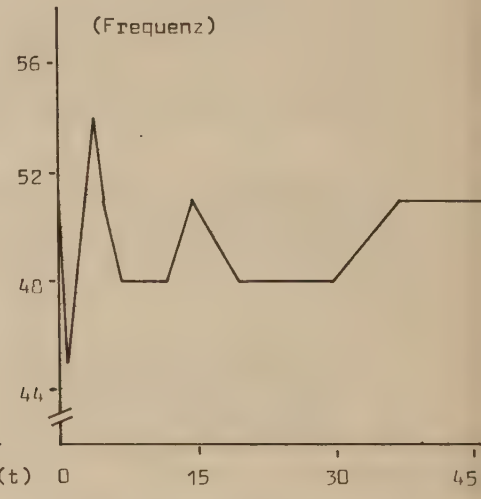


Abb. 36: Pulsfrequenz

Bei t = 0 : 4,0 mg Naloxon i.v.

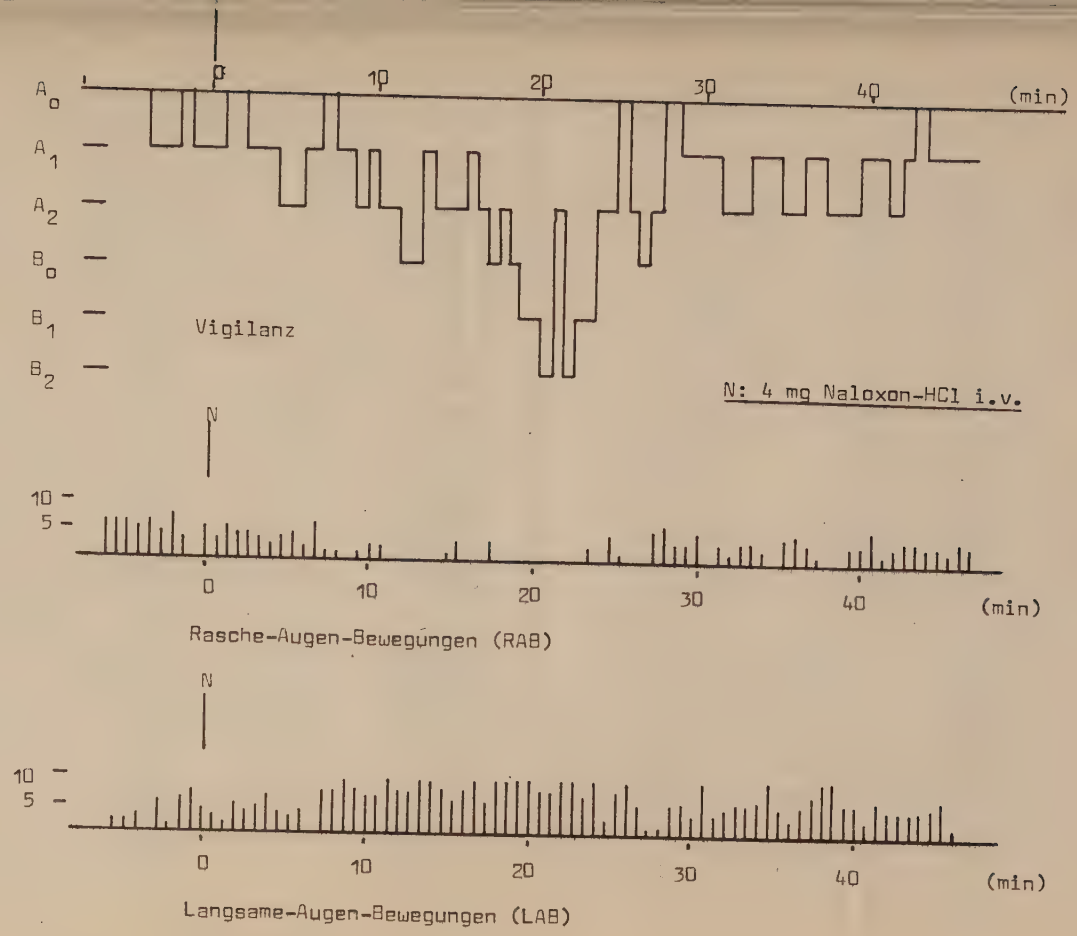


Abb. 37: EEG und Okulogramm Proband 24

Die Herzfrequenz fällt in der 1. Minute von 51 auf 45, steigt dann auf 54 in der 4. Minute an, um in der 7. Minute wieder bis auf 48 abzusinken. Sie bleibt dann bei etwa 49 Schlägen pro Minute konstant (Abb. 36).

Die Atemfrequenz zeigt nur in den ersten fünf Minuten kleine Schwankungen um den Wert 16 (Extrema 15 und 18 Atemzüge/Minute) und sinkt dann ganz langsam auf 14 in der 30. Minute ab. In der 37. Minute werden nur 11, in der 45. Minute wieder 14 Atemzüge registriert (Abb. 32).

3. EEG und Okulogramm

Übergang in leichte Schlafstadien während der 10.-30. Minute nach der Naloxon-Injektion. Dementsprechend rasche Augenbewegungen vorübergehend völlig unterdrückt, langsame Augenbewegungen vermehrt (Abb. 37).

4. Psychologie

Die Bf-S' zeigt vor dem Experiment einen Wert von 4.danach einen von 9.

Im Konzentrationstest (d2) zeigt sich nach dem medizinischen Versuch eine Leistungssteigerung um 13 Punkte.

C DISKUSSION

1. Blutgase

Bei den Blutgasen zeigen sich keine unphysiologischen oder durch Einwirkungen eines Pharmakons hervorgerufenen Veränderungen.

2. Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz

Auch hier zeigen sich keine Einwirkungen des Pharmakons.

3. EEG und Okulogramm

Die zwischen der 10. und 30. Minute aufgetretene Schläfrigkeit des Probanden läßt sich damit erklären, daß dieser, wie aus einer verbalen Äußerung nach dem Versuch hervorgeht, in der vorausgegangenen Nacht nur sehr wenig geschlafen hat.

4. Psychologie

Die Verschlechterung der Stimmung um 5 Punkte auf der Befindlichkeits-Skala dürfte darauf zurückzuführen sein, daß sich der Proband in den letzten 15 Minuten des Experiments nicht mehr entspannen konnte, auch fehlte der angenehme Effekt des Fentanyls.
Die Verbesserung der Konzentrationsleistung nach dem medizinischen Versuch dürfte lediglich durch den Übungseffekt bedingt sein und nicht auf einer Stimulation durch Naloxon beruhen.
Diese Ergebnisse stimmen mit ARONSKI (4) überein. Er fand nach hohen Naloxondosen ebenfalls keine psychologischen Veränderungen.

D ZUSAMMENFASSUNG

Ein Proband erhielt eine Naloxondosis von 4,0 mg (= 10 Ampullen) i.v.. Es werden keine Veränderungen der Blutgase, des Blutdruckes, der Herz- und Atemfrequenz hervorgerufen. Psychische Einwirkungen lassen sich ebenfalls nicht feststellen. Naloxon scheint ohne vorherige Gabe von Morphin oder eines morphinähnlichen Präperates keine Nebenwirkungen zu haben.

V. TABELLEN

Offene Studie: pCO_2 (mmHg)

Zeit	Nr. der Pbn 1	2	3	4	5
0	44	45	41	42	39
1	41	44	4o	42	43
2	4o	45	43	44	49
3	45	49	43	44	48
4	47	48	43	45	51
6	49	48	45	47	47
8	48	48	41	46	48
11	49	49	43	44	48
13	48	49	41	45	48
16	46	49	41	45	48
18	47	48	4o	45	48
21	48	48	43	42	47
23	48	49	44	47	47
26	48	5o	44	42	46
28	49	48	44	46	47
31	48	49	43	46	48

Tabelle 1

Offene Studie: pO_2 (mmHg)

Zeit	1	2	3	4	5
0	88	83	85	89	89
1	92	85	88	86	79
2	94	71	8o	81	68
3	74	55	77	72	64
4	74	64	8o	72	64
6	8o	67	82	71	69
8	82	71	84	79	79
11	87	79	88	85	8o
13	85	84	88	87	83
16	88	87	89	97	88
18	89	85	92	92	88
21	9o	87	86	98	83
23	91	86	87	89	86
26	89	87	86	9o	9o
28	9o	85	85	84	89
31	89	97	89	84	85

Tabelle 2

Offene Studie: O_2-Sättigung (%)

Zeit	Nr. der Pbn 1	2	3	4	5
0	97	96	96	97	97
1	97	96	97	97	95
2	97	94	96	96	93
3	95	87	95	94	91
4	94	91	95	94	91
6	95	92	96	94	93
8	96	93	96	95	95
11	96	95	96	96	95
13	96	96	97	96	96
16	96	96	97	97	96
18	97	96	97	97	96
21	97	96	96	97	96
23	97	96	96	97	96
26	97	96	96	97	97
28	97	96	96	96	96
31	97	97	97	96	96

Tabelle 3

Offene Studie: Atemfrequenz

Zeit	Nr. der Pbn 1	2	3	4	5
0	22	13	17	2o	18
1	14	12	15	16	11
2	9	1o	15	13	11
3	7	12	14	14	11
4	1o	13	14	12	13
6	12	14	17	15	13
8	12	14	16	15	15
11	13	12	16	15	14
13	13	14	17	15	16
16	13	13	16	17	15
18	12	13	16	16	16
21	15	12	16	16	16
23	15	12	15	16	17
26	15	12	16	14	16
28	14	13	16	15	18
31	13	14	15	16	16

Tabelle 4

Offene Studie: pH

Zeit	Nr. der Pbn 1	2	3	4	5
0	7,4o	7,38	7,4o	7,4o	7,39
1	7,38	7,38	7,38	7,4o	7,38
2	7,41	7,36	7,37	7,4o	7,36
3	7,38	7,35	7,36	7,39	7,35
4	7,37	7,36	7,36	7,39	7,35
6	7,38	7,35	7,35	7,38	7,34
8	7,37	7,35	7,36	7,38	7,34
11	7,36	7,35	7,36	7,39	7,35
13	7,36	7,36	7,37	7,39	7,35
16	7,35	7,37	7,38	7,36	7,35
18	7,37	7,36	7,37	7,38	7,36
21	7,37	7,36	7,37	7,39	7,35
23	7,37	7,35	7,37	7,38	7,36
26	7,37	7,34	7,37	7,39	7,36
28	7,37	7,35	7,38	7,38	7,36
31	7,37	7,36	7,38	7,37	7,36

Tabelle 5

Offene Studie: HCO_3^- (mmol/l)

Zeit	Nr. der Pbn 1	2	3	4	5
0	27	27	25	26	24
1	24	26	24	26	25
2	25	26	25	27	27
3	26	27	24	26	27
4	28	27	24	27	28
6	29	26	25	28	25
8	28	26	23	27	26
11	27	27	24	26	26
13	27	28	23	27	26
16	26	27	24	27	27
18	28	27	23	26	27
21	27	27	25	25	26
23	28	27	25	28	26
26	27	27	26	25	26
28	28	27	26	27	26
31	28	27	26	27	27

Tabelle 6

Offene Studie: BE

Zeit	Nr. der Pbn 1	2	3	4	5
0	3	1	1	2	o
1	-1	1	-1	2	o
2	1	o	o	2	2
3	1	1	-1	2	1
4	2	1	-1	2	1
6	3	o	-1	3	-1
8	2	1	-2	2	o
11	1	1	-1	1	o
13	1	2	-2	2	1
16	o	1	-1	2	1
18	2	1	-1	1	1
21	2	1	-1	1	o
23	2	1	o	3	1
26	2	1	1	1	1
28	3	1	1	2	1
31	2	2	1	1	1

Tabelle 7

Offene Studie: Blutdruck

Zeit	Nr. der Pbn 1	2	3	4	5
0	12o/7o	115/65	11o/65	115/65	13o/85
1	115/7o	115/65	115/65	12o/7o	135/85
2	115/7o	115/65	115/65	12o/7o	135/8o
3	12o/7o	12o/7o	115/7o	125/7o	135/8o
4	12o/7o	115/65	12o/65	12o/65	135/8o
6	115/75	115/65	115/65	125/7o	135/85
8	125/75	115/65	12o/7o	125/65	135/8o
11	12o/75	12o/65	115/7o	12o/65	13o/85
13	12o/75	115/65	12o/7o	12o/65	13o/85
16	12o/75	115/65	12o/65	125/65	135/8o
18	115/75	11o/65	12o/65	12o/65	135/8o
21	115/75	12o/65	115/7o	125/7o	125/8o
23	12o/7o	115/65	12o/7o	125/65	12o/8o
26	12o/75	115/65	12o/7o	12o/7o	12o/8o
28	12o/75	115/65	12o/7o	12o/7o	12o/8o
31	12o/75	115/65	12o/7o	12o/65	125/8o

Tabelle 8

Offene Studie: Pulsfrequenz

Zeit	Nr. der Pbn 1	2	3	4	5
0	66	81	6o	72	63
1	69	81	63	81	63
2	6o	75	69	78	66
3	63	78	66	69	66
4	63	75	69	6o	66
6	6o	78	63	72	69
8	57	87	6o	66	66
11	6o	81	57	66	63
13	6o	84	6o	72	63
16	6o	81	6o	69	63
18	6o	81	63	69	6o
21	6o	81	66	69	63
23	6o	84	63	69	63
26	6o	78	6o	69	63
28	63	81	6o	6o	63
31	57	78	6o	66	63

Tabelle 9

Offene Studie: Bf-S'

Differenzen der Werte nach dem Versuch minus vor dem Versuch.

Nr. des Pb	1	2	3	4	5
Differenz	-4	-5	+11	-3	-3

Offene Studie: d2

Differenzen der Werte nach dem Versuch minus vor dem Versuch.

Nr. des Pb	1	2	3	4	5
Differenz	+2	+93	+69	+39	+51

Maße der Probanden

Nr. des Pb	1	2	3	4	5	
Alter	22	22	27	24	28	(Jahre)
Gewicht	78	78	6o	73	79	(kg)
Größe	185	173	169	188	188	(cm)

Tabelle 10

Gewicht der Pbn (kg)

Naloxon-HCl		Levallorphan		Placebo	
Pb Nr.	kg	Pb Nr.	kg	Pb Nr.	kg
7	8o	6	69	8	78
11	77	9	63	12	85
13	7o	1o	74	15	73
14	55	17	75	19	65
16	73	2o	8o	21	7o
18	79	22	7o	23	71
$\bar{x}$	72,3	$\bar{x}$	71,8	$\bar{x}$	73,7

H-Wert: o,29 nicht signifikant
Dunns II NG:LG o,77 nicht signifikant
NG:PG o,2o nicht signifikant
LG:PG o,57 nicht signifikant

Tabelle 11

Größe der Pbn (cm)

Naloxon-HCl		Levallorphan		Placebo	
Pb Nr.	cm	Pb Nr.	cm	Pb Nr.	cm
7	188	6	184	8	173
11	188	9	18o	12	196
13	179	1o	18o	15	183
14	168	17	179	19	176
16	186	2o	188	21	174
18	185	22	173	23	181
$\bar{x}$	182,3	$\bar{x}$	18o,7	$\bar{x}$	18o,5

H-Wert: o,83 nicht signifikant
Dunns II NG:LG 1,o1 nicht signifikant
NG:PG 1,3o nicht signifikant
LG:PG o,28 nicht signifikant

Tabelle 12

Alter der Pbn (Jahre)

Naloxon-HCl		Levallorphan		Placebo	
Pb Nr.	a	Pb Nr.	a	Pb Nr.	a
7	28	6	24	8	25
11	26	9	24	12	23
13	22	1o	24	15	24
14	23	17	24	19	28
16	24	2o	28	21	24
18	23	22	22	23	25
$\bar{x}$	24,3	$\bar{x}$	24,3	$\bar{x}$	24,8

H-Wert: o,81 nicht signifikant
Dunns II: NG:LG o,36 nicht signifikant
NG:PG 1,41 nicht signifikant
LG:PG 1,o5 nicht signifikant

Tabelle 13

Naloxon-HCl: pCO_2 (mmHg)

Zeit	Nr. der Pbn 7	11	13	14	16	18	$\bar{x}$
0	45	36	42	37	39	4o	- 39,8
1	47	38	44	39	39	41	41,3
3	48	29	47	4o	42	37	4o,5
4	48	32	43	4o	43	39	4o,8
6	47	34	44	41	41	4o	41,2
8	45	37	43	39	4o	41	4o,8
12	45	39	41	4o	41	4o	41,o
16	46	44	43	41	41	39	42,3
19	45	4o	42	42	4o	4o	41,5
21	47	4o	42	4o	41	37	41,2
23	44	41	42	41	39	41	41,3
26	46	41	42	42	41	38	41,7
29	45	39	42	4o	42	39	41,2
31	44	35	43	4o	42	38	4o,3
33	43	35	4o	41	43	38	4o,o
36	45	34	45	39	41	38	4o,3
39	44	34	43	37	43	38	39,8
41	47	35	47	4o	43	38	41,7
43	45	37	42	39	43	39	4o,8
46	46	35	46	42	41	39	41,5

Tabelle 14

Levallorphan: pCO_2 (mmHg)

Zeit	Nr. der Pbn 6	9	1o	17	2o	22	$\bar{x}$
0	42	38	41	33	38	36	38,o
1	43	39	45	32	37	37	38,8
3	41	43	48	33	41	4o	41,o
4	42	43	49	34	46	43	42,8
6	47	44	5o	33	42	43	43,2
8	47	45	47	35	45	4o	43,2
12	5o	44	51	36	48	43	45,3
16	48	4o	48	36	46	43	43,5
19	47	44	48	38	44	4o	43,5
21	46	44	49	39	44	41	43,8
23	48	46	49	4o	45	41	44,8
26	46	47	49	4o	44	41	44,5
29	5o	45	49	38	43	41	44,3
31	49	44	48	38	43	41	43,8
33	51	43	5o	4o	44	41	44,8
36	46	44	48	42	42	42	44,o
39	48	46	47	41	45	43	45,o
41	49	45	49	44	43	4o	45,o
43	48	44	49	42	42	42	44,5
46	49	44	47	41	46	42	44,8

Tabelle 15

Placebo: pCO_2 (mmHg)

Zeit	Nr. der Pbn 8	12	15	19	21	23	$\bar{x}$
0	42	42	39	38	37	41	39,8
1	39	44	41	39	37	39	39,8
3	4o	49	45	42	38	41	42,5
4	43	5o	45	41	4o	43	43,7
6	4o	5o	45	42	4o	41	43,o
8	44	51	46	44	42	44	45,2
12	38	53	46	44	4o	41	43,7
16	38	5o	43	42	4o	46	43,2
19	43	51	45	39	41	44	43,8
21	35	47	47	42	42	38	41,8
23	4o	49	46	42	41	43	43,5
26	39	47	47	41	38	4o	42,o
29	33	47	45	43	43	42	42,2
31	35	48	43	45	41	41	42,2
33	32	46	44	43	37	39	4o,2
36	38	46	45	43	41	38	41,8
39	38	47	43	43	39	42	42,o
41	38	47	43	45	36	42	41,8
43	41	45	43	44	39	42	42,3
46	38	46	43	42	37	41	41,2

Tabelle 16

Ergebnisse der Signifikanzberechnungen pCO_2

Zeit	H-Wert	NG:LG	NG:PG	LG:PG
0	1,22	1,28	o,29	1,57
1	1,41	1,86	o,99	o,87
3	o,29	o,2o	o,77	o,57
4	1,21	1,41	1,54	o,13
6	1,o8	1,55	o,65	o,9o
8	3,81	2,28**	2,73**	o,45
12	2,42	2,32**	1,34	o,98
16	o,33	o,86	o,37	o,49
19	1,29	1,44	1,52	o,o8
21	1,44	1,8o	o,76	1,o2
23	2,67	2,43**	1,71	o,71
26	1,9o	1,7o	o,21	1,9o
29	2,15	2,13	1,56	o,57
31	2,o1	2,13	1,19	o,94
33	3,35	2,62**	o,57	2,o5
36	2,75	2,46**	o,86	1,6o
39	5,o1	3,33*	1,o4	2,29**
41	2,27	1,96	o,oo	1,96
43	2,8o	2,57**	1,22	1,35
46	3,44	2,27**	o,29	2,56**

* signifikant auf dem 1% Niveau
**signifikant auf dem 5% Niveau

Kritische Werte

H-Wert 1%: 9,21
5%: 5,99
Dunns II 1%: 2,81
5%: 2,24

Tabelle 17

Naloxon-HCl: pO_2 (mmHg)

Zeit	Nr. der Pbn 7	11	13	14	16	18	$\bar{x}$
0	82	84	91	1o3	91	91	9o,3
1	75	94	9o	91	89	81	86,7
3	57	113	73	78	7o	81	78,7
4	67	116	88	86	76	88	86,8
6	7o	98	86	88	81	87	85,o
8	72	83	92	95	84	85	85,2
12	75	87	89	98	88	88	87,5
16	75	8o	89	96	86	91	86,2
19	78	1o3	97	95	92	92	92,8
21	77	94	97	94	89	92	9o,5
23	87	88	98	96	89	92	91,7
26	8o	89	99	96	86	91	9o,2
29	82	94	97	1oo	9o	91	92,3
31	8o	1o4	99	98	96	1o8	97,5
33	85	1oo	98	93	87	95	93,o
36	84	1o1	94	1oo	86	94	93,2
39	86	122	99	98	9o	89	97,3
41	84	92	85	95	9o	87	88,8
43	87	94	98	1oo	86	85	91,8
46	85	99	89	95	92	9o	91,7

Tabelle 18

Levallorphan: pO_2 (mmHg)

Zeit	Nr. der Pbn 6	9	1o	17	2o	22	$\bar{x}$
0	91	89	94	85	9o	lol	91,7
1	92	87	81	9o	75	93	86,3
3	87	68	74	94	57	61	73,5
4	88	66	8o	88	57	59	73,o
6	67	7o	8o	95	72	76	76,7
8	77	72	84	84	6o	82	76,5
12	82	78	82	78	68	85	78,8
16	82	82	89	78	78	94	83,8
19	87	82	88	67	77	96	82,8
21	9o	88	88	69	74	91	83,3
23	88	88	89	78	78	92	85,5
26	9o	84	88	78	83	92	85,8
29	83	87	89	76	84	91	85,o
31	85	89	93	73	81	95	86,o
33	8o	9o	87	78	82	93	85,o
36	89	85	9o	79	83	91	86,2
39	84	91	9o	79	82	92	86,3
41	87	87	92	65	84	98	85,5
43	84	94	85	81	88	99	88,5
46	83	87	89	83	85	91	86,3

Tabelle 19

Plcebo: pO_2 (mmHg)

Zeit	Nr. der Pbn 8	12	15	19	21	23	$\bar{x}$
0	8o	8o	87	89	79	88	83,8
1	84	74	86	91	1oo	8o	85,8
3	8o	61	58	72	75	72	69,7
4	67	59	67	69	51	64	62,8
6	83	56	53	7o	7o	75	67,8
8	57	58	57	73	74	77	66,o
12	86	65	71	76	8o	85	77,2
16	93	67	81	92	79	82	82,3
19	68	68	86	9o	84	85	8o,2
21	12o	74	75	86	81	89	87,5
23	99	71	86	84	8o	87	84,5
26	95	71	85	85	82	85	83,8
29	1o2	72	82	91	82	86	85,8
31	83	72	85	88	83	88	83,2
33	1o6	75	84	9o	89	91	89,2
36	92	74	83	86	86	92	85,5
39	67	74	86	89	94	86	82,7
41	79	71	85	87	87	88	82,8
43	74	75	91	93	84	87	84,o
46	85	73	82	98	88	83	84,8

Tabelle 20

Ergebnisse der Signifikanzberechnungen pO_2

Zeit	H-Wert	NG:LG	NG:PG	LG:PG
0	6,33	o,45	3,o3*	3,48*
1	o,27	o,o4	o,69	o,65
3	o,58	o,68	1,13	o,44
4	6,2o**	2,18	3,74*	1,56
6	5,91	2,12	3,63*	1,51
8	7,97**	1,99	4,22*	2,23
12	6,47**	3,1o*	3,43*	o,32
16	o,29	o,57	o,77	o,2o
19	5,64	2,73**	3,29*	o,56
21	3,72	2,58**	2,38**	o,2o
23	4,o4	2,o7	2,92*	o,85
26	2,69	1,77	2,34**	o,56
29	3,2o	2,36**	2,27**	o,o8
31	6,3o**	2,7o**	3,58*	o,89
33	3,51	2,78**	1,57	1,21
36	4,3o	2,8o**	2,55**	o,24
39	4,51	2,31**	3,o3*	o,73
41	1,62	o,71	1,92	1,21
43	2,73	1,29	2,46**	1,17
46	5,1o	2,52**	3,21*	o,69

* signifikant auf dem 1% Niveau
** signifikant auf dem 5% Niveau

Kritische Werte

H-Wert 1%: 9,21
5%: 5,99
Dunns II 1%: 2,81
5%: 2,24

Tabelle 21

Naloxon-HCl: O_2-Sättigung (%)

Zeit	Nr. der Pbn 7	11	13	14	16	18	$\bar{x}$
0	96	96	97	98	97	97	96,8
1	95	97	97	97	97	96	96,5
3	89	98	94	95	93	96	94,2
4	93	98	96	95	96	96	95,7
6	93	98	96	96	96	96	95,8
8	94	96	97	97	96	96	96,o
12	94	97	96	97	96	96	96,o
16	94	95	96	97	96	97	95,8
19	95	98	97	97	97	97	96,8
21	95	97	97	97	97	97	96,7
23	96	97	97	97	96	97	96,7
26	95	97	97	97	96	97	96,5
29	96	97	97	97	96	97	96,7
31	95	98	97	97	97	98	97,o
33	96	98	97	97	96	97	96,8
36	96	98	97	97	96	97	96,8
39	96	99	97	97	97	96	97,o
41	96	97	96	97	97	96	96,5
43	96	97	97	97	96	96	96,5
46	96	98	96	97	97	97	96,8

Tabelle 22

Levallorphan: O_2-Sättigung (%)

Zeit	Nr. der Pbn 6	9	lo	17	2o	22	$\bar{x}$
0	97	97	97	96	97	97	96,8
1	97	97	95	97	94	97	96,2
3	96	93	94	97	87	89	92,7
4	96	92	95	97	88	88	92,7
6	92	93	95	98	93	95	94,3
8	95	94	96	96	88	95	94,o
12	95	95	95	96	92	96	94,8
16	95	96	96	95	95	97	95,7
19	96	96	96	93	94	97	95,3
21	96	96	96	93	94	96	95,1
23	96	96	96	95	95	97	95,8
26	96	96	96	95	95	97	95,8
29	95	96	96	94	96	96	95,5
31	96	96	97	94	95	97	95,8
33	95	97	96	95	95	97	95,8
36	96	96	96	95	95	96	95,7
39	96	97	96	95	95	97	96,o
41	96	96	97	91	95	97	95,3
43	96	97	96	96	96	97	96,3
46	96	96	96	95	96	96	95,8

Tabelle 23

Placebo: O_2-Sättigung (%)

Zeit	Nr. der Pbn 8	12	15	19	21	23	$\bar{x}$
0	96	95	96	97	95	97	96,o
1	96	94	96	97	98	95	96,o
3	96	89	89	94	94	94	92,7
4	93	87	84	92	92	9o	89,7
6	96	86	85	93	93	94	91,2
8	89	87	88	94	94	95	91,2
12	97	9o	93	94	95	96	94,2
16	97	9o	95	96	96	96	95,o
19	94	91	96	96	96	96	94,8
21	99	93	94	96	95	96	95,5
23	98	92	96	96	95	96	95,5
26	98	92	96	96	96	96	95,7
29	98	93	95	96	96	96	95,7
31	97	93	96	96	96	96	95,7
33	98	93	96	96	96	97	96,o
36	97	94	95	96	96	97	95,8
39	94	93	96	96	97	96	95,3
41	96	93	96	96	96	97	95,7
43	95	94	97	97	95	96	95,7
46	97	93	95	97	96	96	95,7

Tabelle 24

Ergebnisse der Signifikanzberechnungen

O_2-Sättigung

Zeit	H-Wert	NG:LG	NG:PG	LG:PG
0	3,93	o,27	3,72*	3,99*
1	o,53	o,59	1,35	o,76
3	o,74	1,11	1,2o	o,o9
4	7,74**	2,11	4,21*	2,11
6	5,53	2,88*	3,35*	o,47
8	8,53**	2,27**	4,54*	2,27**
12	3,39	2,34**	2,69**	o,35
16	o,19	o,65	o,61	o,o5
19	6,6o**	3,32*	3,98*	o,66
21	5,22	3,36*	2,96*	o,4o
23	3,95	3,1o*	2,99*	o,1o
26	2,21	2,54**	1,88	o,66
29	5,58	4,19*	3,32*	o,87
31	4,61	2,92*	3,19*	o,28
33	2,82	2,75**	1,72	1,o3
36	5,62	4,o6*	2,94*	1,12
39	4,43	2,48**	3,5o*	1,o2
41	1,91	2,31**	2,48**	o,18
43	2,o6	o,84	2,7o**	1,86
46	5,14	4,1o*	3,32*	o,79

* signifikant auf dem 1% Niveau

** signifikant auf dem 5% Niveau

Kritische Werte

H-Wert 1%: 9,21

5%: 5,99

Dunns II 1%: 2,81

5%: 2,24

Tabelle 25

Naloxon-HCl: pH

Zeit	Nr. der Pbn 7	11	13	14	16	18	$\bar{x}$
0	7,38	7,4o	7,36	7,38	7,38	7,38	7,38
1	7,38	7,4o	7,36	7,34	7,37	7,36	7,368
3	7,36	7,47	7,34	7,34	7,35	7,37	7,372
4	7,36	7,46	7,34	7,32	7,36	7,37	7,368
6	7,37	7,45	7,35	7,32	7,36	7,36	7,368
8	7,35	7,41	7,35	7,36	7,35	7,36	7,363
12	7,35	7,39	7,34	7,34	7,36	7,37	7,358
16	7,35	7,35	7,35	7,34	7,36	7,37	7,353
19	7,36	7,37	7,35	7,35	7,38	7,37	7,363
21	7,36	7,37	7,35	7,34	7,37	7,37	7,36
23	7,36	7,37	7,35	7,35	7,34	7,37	7,357
26	7,36	7,37	7,34	7,37	7,36	7,36	7,36
29	7,36	7,38	7,37	7,32	7,34	7,36	7,355
31	7,36	7,41	7,36	7,33	7,36	7,35	7,362
33	7,37	7,42	7,35	7,32	7,36	7,34	7,36
36	7,37	7,42	7,36	7,34	7,35	7,35	7,365
39	7,37	7,42	7,36	7,32	7,36	7,34	7,362
41	7,35	7,4o	7,35	7,33	7,37	7,35	7,358
43	7,37	7,4o	7,37	7,34	7,36	7,34	7,363
46	7,36	7,41	7,35	7,33	7,36	7,35	7,36

Tabelle 26

Levallorphan: pH

Zeit	Nr. der Pbn 6	9	1o	17	2o	22	$\bar{x}$
0	7,37	7,39	7,36	7,39	7,36	7,35	7,37
1	7.37	7,38	7,35	7,41	7,34	7,33	7,36
3	7,37	7,37	7,33	7,42	7,32	7,31	7,35
4	7,37	7,36	7,35	7,43	7,33	7,28	7,35
6	7,33	7,36	7,34	7,44	7,33	7,34	7,36
8	7,33	7,35	7,35	7,41	7,3o	7,32	7,34
12	7,33	7,35	7,33	7,4o	7,33	7,31	7,34
16	7,32	7,36	7,34	7,39	7,33	7,31	7,34
19	7,32	7,36	7,34	7,38	7,33	7,32	7,34
21	7,33	7,35	7,34	7,36	7,32	7,33	7,34
23	7,33	7,35	7,34	7,38	7,32	7,33	7,34
26	7,33	7,35	7,33	7,36	7,33	7,33	7,34
29	7,33	7,36	7,35	7,33	7,33	7,33	7,34
31	7,32	7,35	7,34	7,32	7,32	7,33	7,33
33	7,32	7,36	7,35	7,36	7,31	7,33	7,34
36	7,34	7,35	7,33	7,35	7,29	7,33	7,33
39	7,33	7,36	7,33	7,34	7,32	7,34	7,34
41	7,34	7,35	7,34	7,33	7,3o	7,33	7,33
43	7,34	7,36	7,33	7,35	7,31	7,35	7,34
46	7,34	7,36	7,34	7,33	7,33	7,33	7,34

Tabelle 27

Placebo: pH

Zeit	Nr. der Pbn 8	12	15	19	21	23	$\bar{x}$
0	7,4o	7,34	7,37	7,36	7,36	7,39	7,37
1	7,42	7,33	7,36	7,37	7,39	7,34	7,37
3	7,41	7,31	7,35	7,34	7,31	7,35	7,35
4	7,4o	7,3o	7,34	7,33	7,32	7,3o	7,33
6	7,41	7,3o	7,33	7,33	7,3o	7,34	7,34
8	7,39	7,29	7,32	7,32	7,33	7,36	7,34
12	7,44	7,29	7,33	7,32	7,32	7,34	7,34
16	7,42	7,27	7,34	7,33	7,31	7,36	7,34
19	7,41	7,28	7,34	7,29	7,32	7,37	7,34
21	7,45	7,28	7,33	7,32	7,34	7,31	7,34
23	7,42	7,27	7,34	7,32	7,32	7,36	7,34
26	7,43	7,28	7,34	7,3o	7,34	7,33	7,34
29	7,46	7,29	7,32	7,33	7,36	7,36	7,35
31	7,45	7,28	7,33	7,3o	7,35	7,33	7,34
33	7,47	7,28	7,34	7,32	7,32	7,34	7,35
36	7,43	7,3o	7,34	7,31	7,34	7,35	7,35
39	7,41	7,3o	7,33	7,31	7,37	7,36	7,35
41	7,41	7,3o	7,33	7,32	7,33	7,37	7,34
43	7,4o	7,29	7,34	7,32	7,3o	7,37	7,34
46	7,41	7,3o	7,33	7,32	7,33	7,34	7,34

Tabelle 28

Ergebnisse der Signifikanzberechnungen pH

Zeit	H-Wert	NG:LG	NG:PG	LG:PG
0	1,33	1,39	1,64	o,25
1	o,17	o,62	o,25	o,37
3	1,32	o,99	1,73	o,74
4	2,62	o,69	2,36**	1,67
6	3,48	1,16	2,82*	1,65
8	3,16	2,16	2,54**	o,38
12	3,96	2,18	2,88*	o,7o
16	1,76	1,64	1,81	o,16
19	2,9o	2,o9	2,33**	o,25
21	5,87	2,67**	3,5o*	o,82
23	2,77	2,o2	2,3o**	o,29
26	5,92	3,25*	3,29*	o,o4
29	1,8o	2,o3	1,47	o,56
31	5,51	3,33*	2,79**	o,54
33	2,16	1,57	2,15	o,58
36	4,81	3,22*	2,5o**	o,72
39	1,95	2,o8	1,41	o,66
41	3,35	2,64**	2,21	o,43
43	2,9o	2,15	2,31	o,17
46	4,36	2,31	3,18*	o,87

* signifikant auf dem 1% Niveau
** signifikant auf dem 5% Niveau

Kritische Werte

H-Wert 1%: 9,21
5%: 5,99
Dunns II 1%: 2,81
5%: 2,24

Tabelle 29

Naloxon-HCl: HCO_3^- (mmol/l)

Zeit	Nr. der Pbn 7	11	13	14	16	18	$\bar{x}$
0	26	23	23	22	23	24	23,5
1	27	24	25	21	23	23	23,8
3	27	21	25	22	23	21	23,2
4	27	22	23	2o	24	23	23,2
6	27	23	24	21	23	23	23,5
8	25	23	23	22	22	23	23,o
12	25	23	22	22	23	23	23,o
16	25	24	23	22	23	22	23,2
19	26	23	23	23	24	23	23,7
21	26	23	23	21	24	21	23,o
23	25	24	23	22	21	23	23,o
26	26	24	24	23	23	21	23,5
29	26	23	24	21	22	22	23,o
31	25	22	24	21	24	21	22,8
33	25	23	22	21	24	2o	22,5
36	26	22	25	2o	23	21	22,8
39	26	22	25	19	24	2o	22,7
41	26	22	26	21	24	21	23,3
43	26	23	24	21	24	21	23,2
46	26	22	25	22	23	22	23,3

Tabelle 30

Levallorphan: HCO_3^- (mmol/l)

Zeit	Nr. der Pbn 6	9	1o	17	2o	22	$\bar{x}$
0	24	23	23	2o	22	2o	22,o
1	25	23	25	2o	2o	2o	22,2
3	23	25	25	22	21	21	22,8
4	24	24	27	23	25	2o	23,8
6	25	25	27	23	22	23	24,2
8	25	25	25	22	22	21	23,3
12	26	24	27	22	25	22	24,3
16	25	22	26	22	24	22	23,5
19	24	25	26	23	23	21	23,7
21	24	25	26	22	23	22	23,7
23	25	25	26	23	23	21	23,8
26	24	26	26	23	23	21	23,8
29	26	25	27	2o	22	22	23,7
31	25	25	26	19	22	21	23,o
33	26	24	27	22	22	22	23,8
36	25	24	25	23	2o	22	23,2
39	25	26	25	22	23	23	24,o
41	26	25	27	23	21	21	23,8
43	26	25	26	23	21	23	24,o
46	26	25	25	22	24	22	24,o

Tabelle 31

Placebo: HCO_3^- (mmol/l)

Zeit	Nr. der Pbn 8	12	15	19	21	23	$\bar{x}$
0	26	22	23	22	21	25	23,2
1	25	23	23	22	22	21	22,7
3	25	25	24	23	19	23	23,2
4	26	24	24	22	2o	21	22,8
6	25	24	24	22	2o	22	22,8
8	27	24	24	23	22	25	24,2
12	25	26	25	23	21	22	23,7
16	25	23	22	2o	23	26	23,2
19	27	24	24	19	21	26	23,5
21	24	22	25	22	23	19	22,5
23	26	23	25	22	21	24	23,5
26	26	22	25	2o	21	21	22,5
29	23	22	23	23	24	24	23,2
31	25	23	23	22	22	22	22,8
33	23	22	24	22	19	21	21,8
36	25	22	24	22	22	21	22,7
39	24	23	22	22	22	24	22,8
41	24	23	23	23	19	24	22,7
43	25	22	23	23	19	24	22,7
46	24	23	23	22	2o	22	22,3

Tabelle 32

Ergebnisse der Signifikanzberechnungen HCO_3^-

Zeit	H-Wert	NG:LG	NG:PG	LG:PG
0	1,93	2,19	o,97	1,23
1	1,89	2,o5	1,54	o,51
3	o,26	o,26	o,52	o,78
4	o,82	1,14	o,13	1,27
6	1,17	1,o2	o,64	1,66
8	1,32	o,49	1,77	1,28
12	1,22	1,73	o,87	o,87
16	o,o3	o,26	o,13	o,13
19	o,15	o,31	o,62	o,31
21	o,88	1,o1	o,38	1,39
23	o,79	1,37	o,82	o,56
26	1,48	o,38	1,41	1,79
29	o,33	o,81	o,73	o,o9
31	o,13	o,56	o,34	o,21
33	2,2o	I,47	o,82	2,29**
36	o,31	o,55	o,3o	o,85
39	1,72	1,53	o,38	1,92
41	o,51	o,55	o,55	1,1o
43	1,13	1,o6	o,55	1,62
46	2,21	1,14	1,28	2,42**

* signifikant auf dem 1% Niveau

** signifikant auf dem 5% Niveau

Kritische Werte

H-Wert 1%: 9,21
5%: 5,99

Dunns II 1%: 2,81
5%: 2,24

Tabelle 33

Naloxon-HCl: BE

Zeit	Nr. der Pbn 7	11	13	14	16	18	$\bar{x}$
0	1	-1	-2	-2	-2	-1	-1,2
1	2	o	-1	-4	-2	-2	-1,2
3	1	o	-1	-4	-2	-3	-1,5
4	1	o	-2	-5	-1	-2	-1,5
6	1	1	-1	-5	-2	-2	-1,3
8	-1	o	-2	-3	-3	-2	-1,8
12	-1	-1	-3	-3	-2	-1	-1,8
16	o	-1	-2	-3	-2	-2	-1,7
19	o	-2	-2	-2	-1	-1	-1,3
21	1	-1	-3	-4	-1	-3	-2,3
23	-1	-1	-2	-3	-4	-1	-2,o
26	1	-1	-1	-3	-3	-2	-1,5
29	o	-2	-1	-5	-3	-3	-2,3
31	o	-1	-1	-4	-1	-4	-1,8
33	o	-1	-3	-4	-1	-5	-2,3
36	o	-1	o	-5	-2	-4	-2,o
39	o	-1	-1	-6	-1	-5	-2,3
41	o	-2	o	-4	-1	-4	-1,8
43	o	-1	-1	-4	-1	-4	-1,8
46	o	-2	-1	-4	-2	-3	-2,o

Tabelle 34

Levallorphan: BE

Zeit	Nr. der Pbn 6	9	1o	17	2o	22	$\bar{x}$
0	-1	-1	-2	-3	-3	-5	-2,5
1	o	-1	-1	-3	-5	-5	-2,5
3	-1	-1	-1	-1	-5	-5	-2,3
4	-1	-1	1	o	-1	-6	-1,3
6	-1	o	o	o	-4	-2	-1,2
8	-1	-1	o	-1	-4	-5	-2,o
12	-1	-1	o	-2	-1	-4	-1,5
16	-2	-3	o	-2	-2	-4	-2,2
19	-2	-1	o	-2	-3	-5	-2,2
21	-2	-1	o	-3	-3	-4	-2,2
23	-1	o	o	-1	-3	-4	-1,5
26	-2	o	o	-2	-3	-4	-1,8
29	-1	o	1	-5	-3	-4	-2,o
31	-1	-1	o	-6	-4	-4	-2,7
33	-1	-1	1	-3	-4	-4	-2,o
36	-1	-1	-1	-2	-6	-3	-2,3
39	-1	o	-1	-3	-3	-2	-1,7
41	o	-1	1	-3	-5	-4	-2,o
43	o	o	-1	-2	-5	-2	-1,7
46	o	-1	-1	-4	-2	-4	-2,o

Tabelle 35

Placebo : BE

Zeit	Nr. der Pbn 8	12	15	19	21	23	$\bar{x}$
0	1	-3	-2	-3	-4	o	-1.8
1	1	-3	-2	-2	-2	-4	-2,o
3	1	-2	-1	-3	-7	-3	-2,5
4	2	-2	-2	-4	-5	-5	-2,7
6	1	-3	-2	-4	-7	-3	-3,o
8	2	-3	-2	-4	-3	-1	-1,8
12	2	-2	-1	-3	-5	-3	-2,o
16	1	-5	-2	-3	-5	o	-2,3
19	3	-4	-2	-7	-5	1	-2,3
21	2	-5	-1	-4	-2	-7	-2,8
23	2	-5	-1	-4	-5	-1	-2,3
26	2	-5	-1	-6	-4	-4	-3,o
29	1	-4	-3	-3	-1	-1	-1,8
31	2	-4	-3	-4	-3	-4	-2,7
33	1	-5	-2	-4	-6	-4	-3,3
36	2	-4	-2	-4	-3	-4	-2,5
39	1	-3	-3	-4	-2	-1	-2,o
41	o	-3	-4	-3	-6	-1	-2,8
43	1	-2	-5	-4	-7	-1	-3,o
46	o	-4	-3	-4	-6	-3	-3,3

Tabelle 36

Ergebnisse der Signifikanzberechnungen BE

Zeit	H-Wert	NG:LG	NG:PG	LG:PG
0	1,58	1,94	1,37	o,57
1	1,12	1,52	1,26	o,25
3	o,55	o,82	1,13	o,3o
4	1,63	o,5o	1,39	1,89
6	2,3o	o,o8	1,95	2,o4
8	o,11	o,o4	o,43	o,47
12	o,92	o,92	o,64	1,57
16	o,61	1,oo	1,18	o,18
19	o,93	1,21	1,38	o,17
21	o,62	o,34	1,17	o,84
23	1,13	1,18	o,5o	1,68
26	2,o8	o,41	2,o6	1,65
29	o,13	o,34	o,55	o,21
31	o,7o	1,13	1,27	o,14
33	1,61	o,43	1,45	1,87
36	o,62	o,34	1,18	o,84
39	o,2o	o,35	o,35	o,7o
41	o,59	o,17	1,1o	o,93
43	1,oo	o,o4	1,32	1,36
46	2,o5	o,o9	1,97	1,88

* signifikant auf dem 1% Niveau

** signifikant auf dem 5% Niveau

Kritische Werte

H-Wert 1%: 9,21
5%: 5,99

Dunns II 1%: 2,81
5%: 2,24

Tabelle 37

Naloxon-HCl: Blutdruck

Zeit	Nr. der Pbn 7	11	13	14	16	18	$\bar{x}$
0	140/75	125/85	115/70	110/60	115/60	130/70	123/70
1	140/75	125/80	120/70	115/70	110/65	120/75	122/73
3	145/75	130/80	120/70	115/65	110/70	120/70	123/72
4	145/75	125/80	120/75	115/65	110/70	130/75	124/73
6	140/70	125/80	120/65	110/60	115/70	125/70	123/69
8	140/70	125/80	120/65	110/70	110/65	135/70	123/70
12	135/70	130/85	120/65	105/65	115/60	130/75	123/70
16	130/65	125/85	115/70	110/60	115/65	120/75	119/70
19	140/70	120/80	120/75	110/65	115/70	125/75	122/73
21	140/70	120/80	115/70	110/65	115/70	120/75	120/72
23	135/70	130/85	120/75	115/60	115/70	125/75	123/73
26	135/70	130/85	115/75	105/60	115/70	120/75	120/73
29	140/70	125/80	120/70	110/65	115/70	125/75	123/72
31	140/70	125/80	115/70	110/65	115/65	125/75	122/71
33	140/70	120/80	120/70	110/65	120/70	125/70	123/71
36	135/65	120/80	120/70	115/60	115/70	125/75	122/70
39	140/65	120/75	115/70	115/65	115/70	125/75	122/70
41	135/65	120/80	110/70	110/65	115/70	120/70	118/70
43	140/65	120/80	115/70	115/60	115/65	120/75	121/69
46	140/65	120/80	115/70	115/65	115/65	125/70	122/69

Tabelle 38

Levallorphan: Blutdruck

Zeit	Nr. der Pbn 6	9	1o	17	2o	22	$\bar{x}$
0	11o/6o	12o/6o	115/6o	13o/7o	135/75	115/7o	121/66
1	11o/6o	12o/6o	115/6o	12o/75	13o/75	115/7o	118/67
3	11o/55	12o/65	12o/6o	12o/7o	13o/75	11o/65	118/65
4	1o5/55	115/6o	12o/6o	12o/75	14o/65	11o/6o	118/63
6	11o/55	11o/6o	12o/6o	125/8o	135/65	12o/7o	12o/65
8	115/6o	11o/6o	12o/6o	13o/85	135/7o	115/65	121/67
12	115/6o	115/65	11o/6o	135/85	13o/65	12o/65	121/67
16	11o/6o	115/6o	115/6o	135/85	125/7o	12o/7o	12o/68
19	115/65	115/65	115/65	14o/8o	125/65	12o/65	122/68
21	115/65	115/65	11o/65	135/8o	125/7o	115/7o	119/69
23	115/7o	115/65	115/65	135/8o	13o/7o	12o/7o	122/7o
26	11o/7o	11o/6o	115/65	135/8o	13o/7o	12o/65	12o/68
29	115/7o	115/65	11o/65	135/75	125/75	12o/65	12o/69
31	11o/7o	115/65	11o/65	14o/75	13o/75	115/65	12o/69
33	11o/7o	115/65	11o/65	135/75	13o/75	115/65	119/69
36	11o/7o	115/65	115/7o	135/75	13o/75	11o/65	119/7o
39	11o/7o	115/65	11o/65	14o/8o	13o/75	11o/65	119/7o
41	1o5/7o	115/65	115/65	14o/8o	13o/75	11o/65	119/7o
43	11o/7o	115/65	11o/65	135/8o	13o/7o	115/65	119/69
46	11o/65	115/65	11o/65	135/75	13o/75	12o/65	12o/68

Tabelle 39

Placebo: Blutdruck

Zeit	Nr. der Pbn 8	12	15	19	21	23	$\bar{x}$
0	130/80	115/60	125/80	125/70	130/85	105/70	122/74
1	130/80	115/55	130/75	125/70	130/85	105/70	123/73
3	110/70	115/60	125/70	130/70	125/85	115/65	120/70
4	115/75	120/65	125/70	130/70	130/85	105/65	121/72
6	115/70	115/60	130/75	125/70	135/80	110/65	122/70
8	110/70	120/60	135/80	130/70	135/80	115/70	124/72
12	110/70	115/65	120/70	125/70	135/85	120/70	121/72
16	120/75	115/65	125/70	125/65	130/80	110/70	121/71
19	115/70	115/60	120/70	110/60	130/80	115/65	118/68
21	110/70	115/65	115/65	115/60	130/85	110/65	116/68
23	115/75	110/60	120/70	105/55	130/85	115/70	116/69
26	120/75	115/60	130/65	115/55	135/80	115/65	122/67
29	110/70	115/65	120/65	110/55	135/80	110/65	117/67
31	110/70	115/60	115/70	115/55	125/80	110/65	115/67
33	110/70	115/60	120/70	115/55	125/85	110/70	116/68
36	110/65	115/65	120/70	115/55	135/85	110/70	118/68
39	110/70	110/65	120/70	110/60	135/85	115/70	117/70
41	105/65	110/60	115/65	115/60	125/85	110/70	113/68
43	115/70	110/60	120/70	115/60	130/85	110/70	117/69
46	110/65	115/60	120/70	110/60	130/85	110/65	116/68

Tabelle 40

Naloxon-HCl: Pulsfrequenz

Zeit	Nr. der Pbn 7	11	13	14	16	18	$\bar{x}$
0	63	6o	57	63	57	69	61,5
1	66	63	6o	63	66	66	64,o
3	69	66	75	66	57	72	67,5
4	66	66	63	6o	57	66	6o,o
6	6o	6o	6o	57	54	69	6o,o
8	63	6o	57	57	54	66	59,5
12	63	63	57	57	57	63	6o,o
16	6o	6o	54	6o	6o	54	58,o
19	63	66	57	6o	63	63	62,o
21	66	66	6o	63	66	66	64,5
23	66	66	54	6o	63	*	61,8
26	63	66	57	57	63	*	61,2
29	66	69	54	57	69	*	63,o
31	66	66	57	63	66	*	63,6
33	63	66	63	6o	66	*	63,6
36	69	66	6o	63	6o	*	63,6
39	72	63	54	63	63	*	63,o
41	69	63	6o	63	69	*	64,8
43	69	63	57	63	63	*	63,o
46	69	63	54	63	63	*	62,4

* Ausfall des Aufzeichnungsgerätes

Tabelle 41

Levallorphan: Pulsfrequenz

Zeit	Nr. der Pbn 6	9	1o	17	2o	22	$\bar{x}$
0	6o	66	78	78	63	48	65,5
1	57	72	75	78	6o	54	66,o
3	6o	72	78	78	66	6o	69,o
4	57	69	72	72	66	54	65,o
6	66	66	72	75	63	57	66,5
8	6o	69	69	69	63	57	64,5
12	57	66	69	81	57	54	64,o
16	57	66	63	75	57	54	62,o
19	54	69	66	75	57	75	66,o
21	51	69	63	75	57	63	63,o
23	51	63	6o	75	6o	6o	61,5
26	57	63	6o	78	57	6o	62,5
29	51	69	63	75	6o	6o	63,o
31	54	69	6o	81	57	63	64,o
33	54	66	6o	84	57	63	64,o
36	57	69	66	75	6o	57	64,o
39	54	75	6o	75	6o	63	64,5
41	54	69	6o	81	63	69	66,o
43	54	78	63	81	63	57	66,o
46	54	69	63	78	63	66	65,5

Tabelle 42

Placebo: Pulsfrequenz

Zeit	Nr. der Pbn 8	12	15	19	21	23	$\bar{x}$
0	78	66	72	75	69	63	7o,5
1	75	69	63	81	75	66	71,5
3	66	66	63	78	69	69	68,5
4	66	72	72	72	72	66	7o,o
6	66	72	63	75	69	69	69,o
8	69	69	6o	72	72	66	68,o
12	66	72	63	66	75	66	68,o
16	69	69	63	78	75	66	7o,o
19	75	69	6o	72	75	69	7o,o
21	81	69	66	69	69	66	7o,o
23	72	63	57	66	69	63	65,o
26	75	63	6o	63	78	69	68,o
29	66	63	6o	69	66	63	64,5
31	69	63	63	63	78	69	67,5
33	66	63	6o	69	69	69	66,o
36	6o	63	6o	63	72	63	63,5
39	63	63	57	6o	69	66	63,o
41	63	72	6o	63	6o	66	64,o
43	6o	63	6o	57	69	63	62,o
46	63	6o	6o	63	72	63	63,5

Tabelle 43

Ergebnisse der Signifikanzberechnungen
Pulsfrequenz

Zeit	H-Wert	NG:LG	NG:PG	LG:PG
0	4,65	1,7o	3,27*	1,57
1	3,23	o,62	2,61**	1,99
3	o,o8	o,42	o,21	o,21
4	5,6o	1,66	3,88*	2,22
6	6,34**	2,6o**	3,71*	1,11
8	6,87**	2,33**	4,o3*	1,7o
12	5,31	1,47	3,58*	2,12
16	8,6o**	1,37	4,35*	2,98*
19	4,32	1,71	3,16*	1,46
21	5,11	o,13	3,o3*	3,17*
23	1,68	o,67	1,27	1,84
26	3,25	o,19	2,34**	2,39**
29	o,16	o,31	o,31	o,58
31	1,36	o,49	1,25	1,65
33	2,22	o,66	1,56	2,11
36	o,o5	o,34	o,12	o,21
39	o,oo	o,oo	o,oo	o,oo
41	o,17	o,o6	o,53	o,56
43	o,33	o,oo	o,83	o,77
46	o,92	1,41	o,14	1,39

* signifikant auf dem 1% Niveau
** signifikant auf dem 5% Niveau

Kritische Werte

H-Wert 1%: 9,21
5%: 5,99
Dunns II 1%: 2,81
5%: 2,24

Tabelle 44

Naloxon-HCl: Atemfrequenz

Zeit	Nr. der Pbn 7	11	13	14	16	18	$\bar{x}$
0	18	17	1o	15	19	21	16,7
1	1o	8	5	11	15	13	1o,3
3	15	16	1o	1o	16	15	13,7
4	15	15	9	11	16	14	13,3
6	15	13	11	13	15	16	13,8
8	16	14	1o	11	15	18	14,o
12	18	12	1o	14	17	16	14,5
16	16	14	1o	13	17	17	14,5
19	18	18	1o	14	18	17	15,8
21	16	18	11	13	19	16	15,5
23	17	19	11	14	19	*	16,o
26	17	13	1o	12	18	*	14,o
29	15	13	11	15	18	*	14,4
31	19	12	12	14	2o	*	15,4
33	18	14	11	15	18	*	15,2
36	18	13	9	12	19	*	14,2
39	17	12	9	14	18	*	14,o
41	18	13	1o	13	19	*	14,6
43	18	13	8	17	19	*	15,o
46	18	13	1o	15	18	*	14,8

* Ausfall des Aufzeichnugsgerätes

Tabelle 45

Levallorphan: Atemfrequenz

Zeit	Nr. der Pbn 6	9	1o	17	2o	22	$\bar{x}$
0	19	16	18	15	1o	11	14,8
1	18	12	9	8	9	5	1o,2
3	12	11	16	8	11	7	1o,8
4	6	11	15	8	13	8	1o,2
6	12	12	15	9	12	8	11,3
8	12	13	17	8	14	7	11,8
12	13	14	17	9	14	7	12,3
16	14	14	15	7	14	9	12,2
19	13	15	17	7	15	13	13,3
21	11	14	17	7	14	12	12,5
23	15	14	16	5	16	1o	12,7
26	15	15	17	5	15	1o	12,8
29	14	15	17	8	16	9	13,2
31	14	15	16	7	16	1o	13,o
33	13	14	16	8	15	8	12,3
36	14	16	17	8	15	9	13,2
39	13	16	16	9	14	9	12,8
41	14	15	17	1o	15	11	13,7
43	14	16	17	9	15	9	13,3
46	14	16	17	9	17	11	14,o

Tabelle 46

Placebo: Atemfrequenz

Zeit	Nr. der Pbn 8	12	15	19	21	23	$\bar{x}$
0	8	16	14	18	19	17	15,3
1	1o	13	15	14	15	12	13,2
3	11	13	9	12	14	11	11,7
4	1o	13	12	1o	15	13	12,2
6	1o	12	11	11	14	12	11,7
8	12	13	11	9	15	12	12,o
12	11	13	13	9	16	13	12,5
16	9	13	14	14	17	14	13,5
19	9	13	13	13	19	12	13,2
21	11	13	14	11	18	13	13,3
23	9	13	14	8	18	13	12,7
26	9	13	13	9	19	13	12,7
29	9	13	12	12	18	12	12,7
31	9	13	13	11	19	12	12,8
33	8	13	13	12	19	14	13,2
36	9	14	13	12	18	12	13,o
39	5	14	13	12	18	13	12,5
41	8	12	13	12	18	14	12,8
43	1o	13	14	1o	19	13	13,2
46	8	14	14	14	19	13	13,7

Tabelle 47

Ergebnisse der Signifikanzberechnungen

Atemfrequenz

Zeit	H-Wert	NG:LG	NG:PG	LG:PG
0	o,84	1,31	1,o2	o,29
1	3,46	o,45	2,16	2,61**
3	2,2o	2,19	1,53	o,66
4	3,34	2,77**	1,32	1,44
6	4,79	2,87*	2,96*	o,o8
8	1,62	1,58	1,71	o,12
12	1,82	1,53	1,94	o,41
16	1,42	1,9o	1,22	o,68
19	2,89	1,93	2,48**	o,55
21	2,32	2,12	1,87	o,25
23	3,o8	1,96	2,63**	o,65
26	o,47	o,29	1,o3	o,7o
29	o,99	o,77	1,54	o,73
31	1,39	1,o6	1,82	o,73
33	1,77	1,84	1,8o	o,o4
36	o,33	o,55	o,89	o,33
39	o,42	o,79	o,96	o,16
41	o,73	o,44	1,29	o,81
43	o,73	1,o7	1,24	o,16
46	o,41	o,61	o,99	o,37

* signifikant auf dem 1% Niveau

** signifikant auf dem 5% Niveau

Kritische Werte

H-Wert 1%: 9,21

5%: 5,99

Dunns II 1%: 2,81

5%: 2,24

Tabelle 48

Tabelle 49

Befindlichkeits-Skala Bf-S'

Differenzen der Werte nach dem Versuch minus vor dem Versuch.

Naloxon-HCl		Levallorphan		Placebo	
Pb Nr.	Score	Pb Nr.	Score	Pb Nr.	Score
7	- 5	6	- 4	8	12
11	14	9	- 2	12	2
13	11	1o	-26	15	16
14	24	17	5	19	- 3
16	o	2o	9	21	-15
18	- 7	22	37	23	- 2
$\bar{x}$	6,17	$\bar{x}$	3,17	$\bar{x}$	1,67

H-Wert: o,14 nicht signifikant
DunnsII: NG:LG o,52 nicht signifikant
NG:PG o,44 nicht signifikant
LG:PG o,o8 nicht signifikant

Konzentrationsleistung d2

Differenzen der Werte nach dem Versuch minus vor dem Versuch.

Naloxon-HCl		Levallorphan		Placebo	
Pb Nr.	Score	Pb Nr.	Score	Pb Nr.	Score
7	52	6	-69	8	-32
11	- 2	9	-12	12	24
13	75	1o	-11	15	-22
14	- 4	17	-47	19	-16
16	26	2o	-48	21	-44
18	19	22	-5o	23	38
$\bar{x}$	27,67	$\bar{x}$	-39,5o	$\bar{x}$	-8,67

H-Wert: 9,5o auf dem 1% Niveau signifikant
Dunns II: NG:LG 4,56 auf dem 1% Niveau signifikant

Fortsetzung der Tabelle 49

Dunns II: NG:PG 2,4o auf dem 5% Niveau signifikant
LG:PG 2,16 nicht signifikant

Kritische Werte

H-Wert 1%: 9,21
Dunns II 1%: 2,81
5%: 2,24

Daten Pb Nr.: 24

Gewicht 85 kg, Größe 196 cm, Alter 23 Jahre

Zeit	pH	pCO_2	pO_2	HCO_3^-	BE	O_2-SAT	RR	Puls	Atmung
0	7,31	37	91	19	-7	96	1o5/65	51	15
1	7,27	38	85	17	-9	95	1o5/6o	45	17
2	7,32	39	95	2o	-5	97	1oo/65	48	17
3	7,3o	38	87	19	-7	96	1o5/7o	51	16
4	7,31	37	86	19	-7	96	1oo/65	54	18
5	7,32	4o	89	2o	-5	96	1oo/65	51	16
7	7,3o	37	87	18	-8	96	1oo/7o	48	16
9	7,34	36	89	19	-6	96	1oo/7o	48	16
12	7,29	37	86	18	-8	96	1oo/7o	48	17
15	7,3o	38	89	19	-7	96	1oo/7o	51	17
2o	7,3o	39	82	19	-7	95	1oo/65	48	16
25	7,33	41	86	22	-4	96	1o5/65	48	14
3o	7,34	39	97	21	-4	97	1o5/65	48	14
37	7,35	34	97	19	-6	97	1oo/65	51	11
45	7,33	38	96	2o	-5	97	1oo/7o	51	14

Tabelle 50

VI. ANLAGEN

Bf-S' Anlage 1 Bf' _____

Inst _____ Stat _____ Datum _____ Wt _____

I-Nr _____ ICD-Nr _____ Uhrzeit ____/____ Tz _____

V – IQ _____

Ab hier vom Patienten auszufüllen:

Name _____ Mädchenname _____

Vorname _____ Geburtsdatum _____ Alter ____ Jahre

Beruf _____ Geschlecht m/w

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Eigenschaftspaaren. Bitte, entscheiden Sie – ohne lange zu überlegen – welche der beiden Eigenschaften Ihrem augenblicklichen Zustand am ehesten entspricht. Machen Sie in das Kästchen hinter der eher zutreffenden Eigenschaft ein Kreuz. Nur wenn Sie sich gar nicht entscheiden können, machen Sie ein Kreuz in die Spalte „weder – noch". Lassen Sie keine Zeile aus.

Ich fühle mich jetzt:

		eher		eher	weder–noch
1.	aufgeschlossen		gehemmt		
2.	guter Dinge		trübsinnig		
3.	antriebslos		betriebsam		
4.	anfällig		robust		
5.	zielstrebig		ziellos		
6.	ernst		heiter		
7.	einfallsarm		einfallsreich		
8.	empfindlich		unempfindlich		
9.	pessimistisch		optimistisch		
10.	sorglos		grüblerisch		
11.	zerschlagen		munter		
12.	liebesfähig		liebesunfähig		
13.	schuldig		unschuldig		
14.	erschöpft		erholt		
15.	lebensmüde		lebenslustig		
16.	gut		böse		
17.	fröhlich		traurig		
18.	geliebt		ungeliebt		
19.	träge		aktiv		
20.	verschlossen		zugewandt		
21.	lebendig		leblos		
22.	temperamentvoll		lahm		
23.	aufmerksam		zerstreut		
24.	verzweifelt		hoffnungsvoll		
25.	zufrieden		unzufrieden		
26.	ängstlich		draufgängerisch		
27.	kraftvoll		kraftlos		
28.	ausgeglichen		rastlos		

BELTZ TEST © 1975 Beltz Test Gesellschaft mbH, Weinheim.

Anlage 2

Test d 2

Datum: _____ Nr.: _____

Name: _____ Vorname: _____

Beruf: _____ Alter: _____

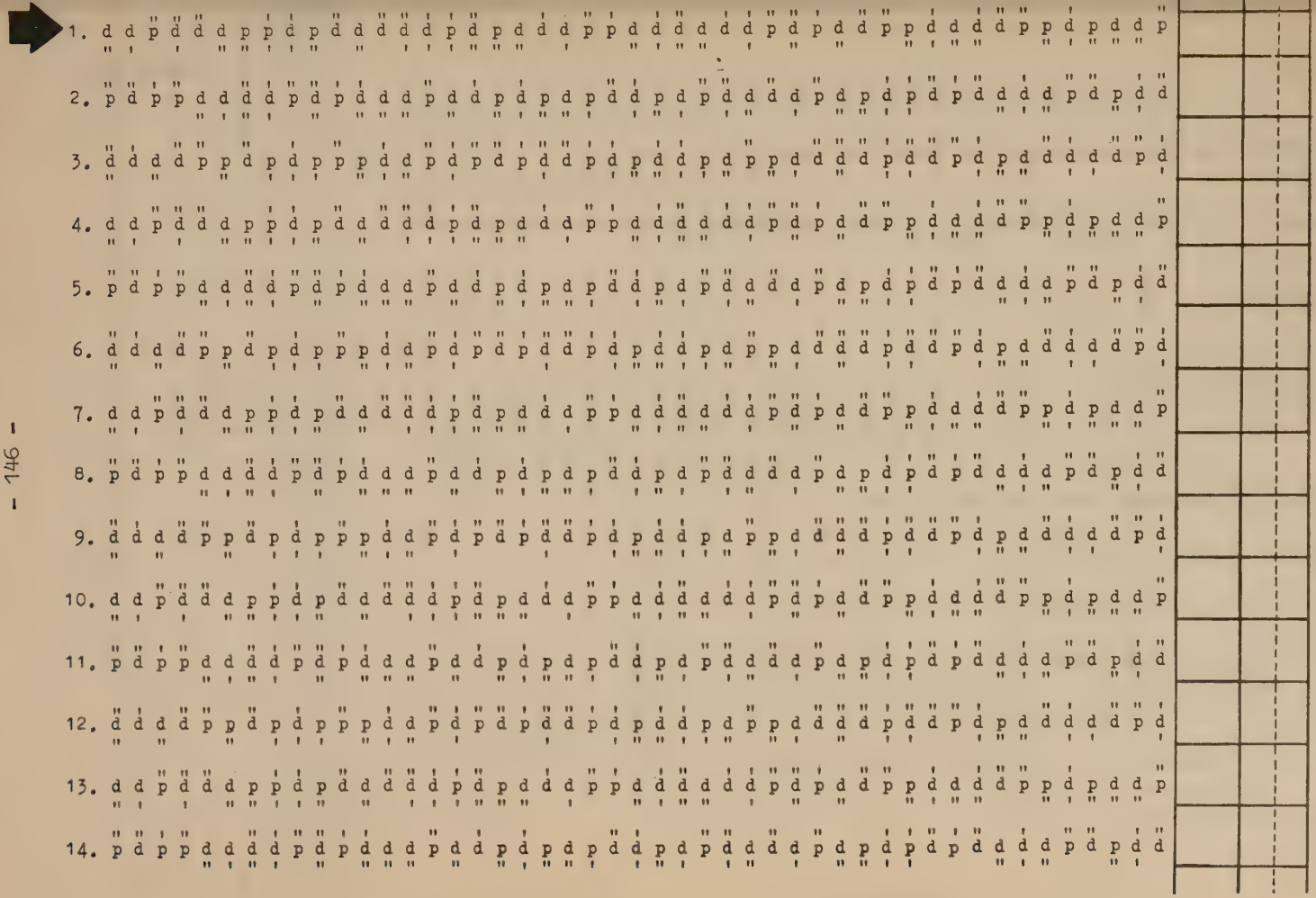
Beispiele: d" d d' d" d'

Übungszeile:

d"	p"	d'	d	d"	d	p"	d'	d"	p'	d	d"	d"	d'	p'	p"	d	d"	d"	p	d	d'
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22

	RW	%	PR	SW
GZ		–		
F				–
GZ – F		–		
SB		–		–
Fehlerverteilung				

Copyright by Verlag für Psychologie, Dr C. J. Hogrefe, Göttingen, 1962
Nachdruck und jegliche Art der Vervielfältigung verboten



VII. LITERATUR

1) Andersen, R., Dobloug,I, and Refstad, S.
Postanaesthetic use of Naloxone hydrochloride after moderate doses of Fentanyl.
Acta Anaesth. Scand. 20, 255-258 (1976)

2) Anesthésiologie
Bulletin de la Fédération Inter Syndicale des Anesthésiologistes Réanimateurs Francais. 3, 83-87 (1977)

3) Arner, S. and Gordon, E.
The antagonist effect of Naloxone hydrochloride after neuroleptanaesthesia during neurosurgery.
Acta Anaesth. Scand. 20, 201-206 (1976)

4) Aronski, A., Kubler,A., Majda, A. and Jakubaszko, J.
Comparative study of the action of Naloxone (Narcan) and Nalorphine in Man.
Anaesth. Resus. Inten. Therap. 3, (1975)

5) Aronski, A. and Kubler, A.
Eigene Untersuchungen zur Wirkung von Naloxon.
Anaesthesist 26, 354-356 (1977)

6) Berkowitz, B.A., Ngai, S.H., Hempstead, J. and Spector, S.
Disposition of Naloxone : use of a new radioimmunoassay.
J. Pharm. Exper. Therap. 195 (1975)

7) Brickenkamp, R.
Test d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test
Göttingen (1972)

8) Clark, R.B., Beard, A.G. and Barclay, D.L.
Naloxone in the newborn infant.
Anaesthesiology Review, December 1975

9) De Castro, J. et Lecron, L.
Les analgésiques et l'anesthésique.
In : Utilisation des morphinomimétiques en anesthésie et réanimation pp. 255-296
Arnette Edit., Paris 1974

10) Doenicke, A. and Kugler, J.
Amplitudes and evoked responses in the EEG in Humans during sleep and anaesthesia.
Progress in brain research 18 (1965)
sleep Mechanismus

11) Doenicke, A., Kugler, J. und Laub, M.
EEG-Untersuchungen während Epontol-Methoxy-flurane Narkose.
Z. prakt. Anästh. 3, 213 (1968)

12) Doenicke, A. Kugler, J., Kalmar, L., Bezecny, H., Laub, M., Schmidinger, K. und Slawik, B.
Klinisch experimentelle Untersuchungen mit Propanidid.
Anasthesist 22 (1973)

13) Doenicke, A., Wagner, E. und Beetz, K.H.
Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotoka (Propanidid, Etomidate, Methohexital).
Anaesthesist 22 (1973)

14) Evans, J.M., Hogg, M.I.J., Lunn, J.N. and Rosen, M.
A comparative study of the narcotic agonist activity of Naloxone and Levallorphan.
Anaesthesia 29, 721-727 (1974)

15) Evans, J.M., Hogg, M.I.J. and Rosen, M.
Reversal of narcotic depression in the neonate by Naloxone.
Brit. Med. J. 2, 1098-1100 (1976)

16) Fentanyl
Monographie
Laboratoires Le Brun, Paris

17) Fischgold, H. und Dreyfus-Brisac, C.
Das Elektroenzephalogramm
Stuttgart, 1968

18) Foldes, F.F., Lunn, J.N., Moore, J. and Brown, I.M.
N-allylnoroxymorphone : a new potent narcotic antagonist
Am. J. Med. Sci. 245 (1963)

19) Foldes, F.F.
The human pharmacology and clinical use of narcotic antagonists.
Med. Clin. N. Am. 48 (1964)

20) Foldes, F.F., Duncalf, D. and Kuwabara, S.
The respiratory, circulatory and narcotic antagonistic effects of Nalorphine, Levallorphan and Naloxone in anaesthetized subjects.
Can. Anaesth. Soc. J. 16 (1969)

21) Foldes, F.F.
Use of narcotic antagonits during labor and delivery.
In : Bases Fondamentales de l'Anesthésie de la Réanimation Obstétricale Société Française d'Anesthésie, d'Analgésie et de Réanimation - Tome 4 - 369-376
Arnette Edit., Paris 1973

22) Foldes, F.F.
Evaluation of narcotic antagonists before clinical use.
6. Internationaler Fortbildungskurs für klin. Anästhesiologie
Wien, 21.-25. Mai 1973

23) Gerhardt, T., Bancalari, E., Cohen, M., Rocha, L.F. and Holsinger, K.
Reversal of narcotic respiratory depression in the newborn with Naloxone.
Abstracts of scientific papers - American Society of Anaesthesiologists Annual Meeting, Chicago, Illinois, 11.-15. Oct. 1973

24) Haring, C. and Leickert, K.H.
Wörterbuch der Psychiatrie und ihrer Grenzgebiete -
Stuttgart, 1968

25) Hasbrouck, J.D.
The antagonism of Morphine anesthesia by Naloxone
Anesth. Analg. Curr. Res. 50 (1971)

26) Hatano, S. Keane, D.M., Wade, M.A. and Sadove, M.S.
Naloxone reversal for anesthetic dosages of Pentazocine.
Anes. Rev. Janvier 1975

27) Heisterkamp, D.V. and Cohen, P.J.
The use of Naloxone to antagonize large doses of opiates administred during nitrous oxide anestesia.
Anesth. Analg. Curr. Res. 53 (1974)

28) Jasinski, D.R., Martin, W.R. and Haertzen, C.A.
The human pharmacology and abuse potential of N-allyloxy-morphone (Naloxone).
J. Pharmac. Exper. Therap. 157 (1967)

29) Jhamandas, K. and Sutak, M.
Morphine-Naloxone interaction in the central cholinergic system: influence of subcortical lesioning and electrical stimulation.
Br. J. Pharmacol. 58, 101-107 (1976)

30) Johnstone, R.E., Jobes, D.R., Kennell, E.M., Behar, M.G. and Smith, T.C.
Reversal of Morphine anesthesia with Naloxone
Anesthesiology 41 (1974)

31) Kallos, T.
Naloxone reversal of Pentazocine-induced respiratory depression.
J. Amer. Med. Ass. 204 (1968)

32) Keidel, W.D.
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie
Stuttgart, 1973

33) Kripke, B.J., Finck, A.J., Shah, N.K. and Snow, J.C.
Naloxone antagonism after narcotic supplemented anesthesia.
Anesth. Analg. Curr. Res. 55, 800-805 (1976)

34) Kugler, J.
Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis.
Stuttgart, 1966

35) Lasagna, L.
Drug interaction in the field of analgesic drugs.
Roy. Soc. Med. 58, 978-983 (1965)

36) Lienert, G.A.
Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik Bd. I
Meisenheim, 1973

37) Longnecker, D.E., Grazis, P.A. and Eggers, G.W.
Naloxone for antagonism of Morphine-induced respiratory depression.
Anesth. Analg. Curr. Res. 52 (1973)

38) Naloxone Hydrochloride (Narcan) - a new narcotic antagonist.
Med. Letter 14 (1972)

39) Pschyrembel, W.
Klinisches Wörterbuch
Berlin, 1969

40) Ricciarelli, E.A.M., Gutsche,B.B. and Smith, T.C.
Opioids and obstetrics.
Clinical Obstetrics and Gynaecology 17 (1974)

41) Sachs, L.
Angewandte Statistik.
Berlin, 1974

42) Viars, P.
Règles générales de l'emploi clinique des morphinomimétiques.
In : Utilisation des morphinomimétiques en anesthésie et réanimation. pp. 169-206
Arnette Edit., Paris, 1974

43) Vourc'H, G.
Utilisation des morphinomimétiques en anesthésie et réanimation, préface.
Arnette Edit., Paris, 1974

44) v. Zerssen, D.
Befindlichkeits-Skala Bf-S
Weinheim, 1976

Ich danke
Herrn Professor Dr. med. Alfred Doenicke für die Überlassung des Themas und besonders für die tatkräftige Unterstützung bei der Realisation der Arbeit,
Herrn Prof. Dr. med. K.J. Kugler und Frau M. Laub für die Auswertung der Elektroenzephalogramme
und nicht zuletzt Herrn Dr. med. P.-F. Hug für die Hilfe in technischen und methodischen Fragen.

Lebenslauf

Geboren wurde ich am 6. Juni 1947 in München als Sohn des Arztehepaares Dr. med. Rudolf Zimmermann und Dr. med. Lydia Zimmermann, geborene Oswald.
Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Starnberg trat ich an das örtliche Realgymnasium über. Von dort wechselte ich nach der 3. Klasse zum Humanistischen Gymnasium der Benediktiner in Ettal, wo ich bis zum Abitur als Internatsschüler lebte.
Im Wintersemester 1967/68 immatrikulierte ich mich an der Universität Regensburg um Psychologie zu studieren. Nach Beendigung des Vordiploms setzte ich meine Ausbildung an der Ludwig Maximilians-Universität in München fort. Am 11.12.1972 schloß ich mit der Diplom-Hauptprüfung für Psychologen ab.
Im Sommersemester 1973 erhielt ich die Zulassung zum Medizinstudium, das ich jetzt beendet habe.
Seit 1970 bin ich verheiratet und habe zwei Knaben (geboren 1971 und 1973).